Untersuchungen über eine modifizierte Intestinaldialyse mit cyclamathaltiger Spüllösung

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Christel Blum

und

Wolfgang Stöcker

Saarbrücken

1974

Aus der Abteilung für Dialyse und Nephrologie (Direktor: Prof. Dr. Jutzler) der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes

---

Untersuchungen über eine modifizierte Intestinaldialyse mit cyclamathaltiger Spüllösung

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Christel BLUM

geb. 15. 11. 1938 in Pirmasens

und

Wolfgang STÖCKER

geb. 11. 1o. 1943 in Heiligenstadt/Eichsfeld

Dekan: Prof. Dr. G. A. JUTZLER

Referenten: Prof. Dr. G. A. JUTZLER
Prof. Dr. P. A. MAY

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Promotionsprüfung am 6.12.1974 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	AUFGABENSTELLUNG	1
2.	GRUNDLAGEN DER DIALYSEVERFAHREN	2
3.	DIE WICHTIGSTEN DIALYSEVERFAHREN	7
3.1.	Dialyse über künstliche, körperfremde Membranen	7
3.1.1.	Apparative, extrakorporale Haemodialyse	7
3.1.2.	Komplikationen der Haemodialyse	1o
3.2.	Dialyse über natürliche, körpereigene Membranen	1o
3.2.1.	Peritonealdialyse	1o
3.2.1.1.	Formen der Peritonealdialyse	13
3.2.1.2.	Komplikationen der Peritonealdialyse	14
3.2.2.	Weitere Dialyseverfahren über natürliche, körpereigene Membranen	15
3.2.3.	Dialysen am Gastro-Intestinal-Trakt	16
3.2.3.1.	Physiologische Grundlagen für Dialyseverfahren am Gastro-Intestinal-Trakt	16
3.2.3.2.	Magendialyse	2o
3.2.3.3.	Dickdarmspülungen	25
3.2.3.4.	Intestinaldialysen	27
3.2.3.5.	Kritische Zusammenfassung des Schrifttums über Dialysen am Gastro-Intestinal-Trakt	33
4.	INTESTINALDIALYSE MIT NATRIUM-CYCLAMAT	35
4.1.	Flüssigkeits- und Substanzbewegungen am Intestinum	35
4.2.	Verwendung von cyclamathaltiger Dialysierlösung	36
4.3.	Cyclamate	38
4.3.1.	Chemische und physikalische Eigenschaften	38
4.3.2.	Verhalten der Cyclamate im Stoffwechsel	39
4.3.2.1.	Resorption	39

Seite

4.3.2.2.	Ausscheidung im Urin	4o
4.3.2.3.	Retention	4o
4.3.2.4.	Metaboliten	41
4.3.2.5.	Cancerogene Wirkung	42
4.3.2.6.	Leberparenchymschäden, Gerinnungsstörungen, Nierenschäden	44
4.4.	Durchführung von Intestinaldialysen mit cyclamathaltiger Spüllösung	46
4.4.1.	Zusammensetzung der Spüllösungen	48
4.4.2.	Patientengut	49
4.4.3.	Methode der Intestinaldialyse	63
4.4.4.	Peritocomb	65
4.4.5.	Labormethoden	68
4.4.5.1.	Blutuntersuchungen im Zentrallabor	68
4.4.5.2.	Eigene Laboruntersuchungen am Dialysat	68
5.	ERGEBNISSE DER INTESTINALDIALYSE	7o
5.1.	Zusammenfassung der Verlaufsbeobachtung	7o
5.2.	Laboratoriumsergebnisse	74
5.2.1.	Serumuntersuchungen	74
5.2.2.	Untersuchungen von Haemoglobin und Haematokrit	75
5.2.3.	Dialysatuntersuchungen	76
6.	ERÖRTERUNG	77
6.1.	Kritische Stellungnahme zu den eigenen Ergebnissen	77
6.2.	Vergleich der Intestinaldialyse mit der Haemodialyse und der Peritonealdialyse	81
6.2.1.	Effektivität	81
6.2.2.	Klinische Erfahrungen mit der Intestinaldialyse	82
6.3.	Modifizierte Intestinaldialyse im Vergleich mit den Literatur-Ergebnissen	83
7.	ZUSAMMENFASSUNG	85
8.	ANHANG	87
9.	LITERATUR	115

1. AUFGABENSTELLUNG

Aufgabe dieser Arbeit ist es, ein neues Dialyseverfahren klinisch zu prüfen. Es basiert auf denselben Grundlagen wie die anderen klinischen Dialyseverfahren. Es handelt sich um eine modifizierte Intestinaldialyse, bei der als Dialysier-Spüllösung eine natriumcyclamathaltige Lösung benutzt wurde. Die theoretische und tierexperimentelle Grundlagenforschung hierzu wurde von VOGEL und STÖCKERT (68, 69, 7o) betrieben. Es wird auf die Toxikologie des Cyclamates eingegangen. Schwerpunkt dieser Arbeit ist der klinische Verlauf der modifizierten Intestinaldialyse, insbesondere hinsichtlich ihrer Flüssigkeitsbilanz und der Elimination von Kreatinin und Harnstoff-N.

2. GRUNDLAGEN DER DIALYSEVERFAHREN

Ohne therapeutische Maßnahmen führt der Ausfall der Nierenfunktion zur Uraemie mit letalem Ausgang. Mit dem Einsatz der Dialyse, einem physikalischen Verfahren zur Trennung hochmolekularer von niedermolekularen Stoffen, ist eine Möglichkeit zur Behandlung einer exkretorischen Niereninsuffizienz gegeben, da hierdurch harnpflichtige Stoffwechselschlacken ausgeschieden und Störungen des Mineralsäurebasenhaushaltes ausgeglichen werden können.

Die Dialysebehandlung ist in allen Fällen von akuter Niereninsuffizienz zur Überbrückung der oligo-anurischen Phase angezeigt. Bei chronischen Nierenerkrankungen wird sie als intermittierende Dauerbehandlung und zur Vorbereitung von Nierentransplantationen eingesetzt. Dadurch können Patienten im Terminalstadium einer chronischen Niereninsuffizienz am Leben erhalten werden. Außerdem findet die Dialysebehandlung bei exogenen und endogenen Intoxikationen, welche durch dialysable Substanzen verursacht werden, Anwendung (29).

Die klinische Dialysebehandlung beruht auf folgenden physikalischen Vorgängen: Dialyse, Osmose, Ultrafiltration und solvent drag. Unter Dialyse versteht man eine selektive

Permeation durch eine semipermeable natürliche oder künstliche Membran. Unter Osmose versteht man den Transport von Wasser durch eine selektive,permeable Membran auf Grund eines osmotischen Druckgefälles. Mit Ultrafiltration werden durch hydrostatische Druckveränderungen auf der Innen- oder Außenseite der Membranen erzwungene Wasserverschiebungen bezeichnet. Der Transport des Lösungsmittels ruft auch einen solchen der gelösten Substanzen hervor. Diese Erscheinung bezeichnet man als solvent drag. Bei der Nutzung lebender Membranen muß man noch die Möglichkeit zusätzlicher aktiver Transportmechanismen berücksichtigen, das heißt die Bewegung eines Stoffes entgegen seinem Konzentrationsgefälle.

Nach dem FICK'schen Diffusionsgesetz ist die durch eine Membran diffundierende Menge einer Substanz proportional der Zeit, der Austauschfläche und der Konzentrationsdifferenz über der Membran, hingegen umgekehrt proportional der Dicke der Membran.

$$\frac{ds}{dt} = K \cdot A \cdot \frac{C_1 - C_2}{d} \qquad (1)$$

$\frac{ds}{dt}$ = Diffusionsrate

K = Konstante (Diffusionskoeffizient)

A = Austauschfläche

C_1-C_2 = Konzentrationsdifferenz

d = Schichtdicke

Die exakte Anwendung des FICK'schen Gesetzes für die Vorgänge an lebenden Membranen, wie z.B. der Darmwand, stößt allerdings auf unüberwindliche Schwierigkeiten, weil Eigenschaften und Dimensionen der Membran nicht hinreichend definiert werden können. Unter der Voraussetzung, daß die Eigenschaften einer bestimmten Membran weitgehend konstant sind, ist es erlaubt, die Membraneigenschaften mit dem Diffusionskoeffizienten K zu einer neuen Permeabilitätskonstanten P zu vereinen.
Daraus folgt:

$$\frac{ds}{dt} = P \cdot A \cdot (c_1 - c_2) \qquad (2)$$

Das Produkt P · A kann ebenfalls als konstanter Wert D angesehen werden.
Daraus folgt:

$$\frac{ds}{dt} = D \cdot (c_1 - c_2) \qquad (3)$$

$$D = \frac{\frac{ds}{dt}}{(c_1 - c_2)} \qquad (4)$$

$\frac{ds}{dt}$ ist andererseits gleich dem Produkt aus der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Minute und der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz (A - R). Daher ergibt sich

$$\frac{ds}{dt} = a\,(A - R) \qquad (5)$$

a = Strömungsgeschwindigkeit pro Minute

Durch Einsetzen in (4) folgt

$$D = a \cdot \frac{(A - R)}{c_1 - c_2} \qquad (6)$$

c_1 sei die Serumkonzentration A der Substanz S bei Eintritt in den Dialysator

c_2 sei die Konzentration U der Substanz in der Dialysier-Spülflüssigkeit

So erhalten wir

$$D = a \cdot \frac{(A - R)}{A - U} \qquad (7)$$

Diese Gleichung wurde von WOLF und Mitarbeitern (76) speziell für Dialysevorgänge abgeleitet. Hierbei setzten sie für die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes a in ml/min. den Dialysierlösungsdurchfluß u in ml/min. und für A - R, der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz, die Konzentration der Substanz S in der Dialysierlösung U in mg/ml ein.

Die Größe

$$D = \frac{uU}{A - U} \qquad (8)$$

stellt die Dialysance dar und ermöglicht eine Leistungsberechnung von Dialysatoren. Sie bedeutet in Worten die Menge Substanz, die pro Minute aus dem Serum entfernt wird und zwar pro Einheit Konzentrationsunterschied zwischen Serum und Dialysierlösung. Da wir Schichtdicke, Permeabilitätskonstante und Austauschfläche zu einer Konstanten D vereinigt haben, muß berücksichtigt werden, daß die Dialysance von verschiedenen Parametern des Dialysators abhängig ist und von Fall zu Fall immer wieder neu experimentell bestimmt werden muß. Dies gilt insbesondere für Dialyseverfahren über lebende Membranen.

Das Prinzip aller Dialyseverfahren läßt sich durch ein Drei-Kompartiment-System darstellen (28). Eine Verringerung harnpflichtiger Substanzen im Organismus des Nierenkranken wird dadurch erreicht, daß das Blut über eine semipermeable Membran mit einem großen Flüssigkeitsvolumen, der Dialyse-Spüllösung, in Kontakt gebracht wird. Damit sind Intrazellulärraum und Extrazellulärraum des Körpers an einen dritten Raum, nämlich den der Dialyse-Spüllösung angeschlossen. Die Neuverteilung einer im Körper

konzentrierten harnpflichtigen Substanz ist abhängig von der Art und Zusammensetzung des dritten Raumes und von den Eigenschaften der Membran, über die der dritte Raum an den Körper angeschlossen ist. An die Dialysierflüssigkeit wird die Forderung der Iso-Osmolarität gestellt. Die Dialysiermembran muß auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften Wasser, Elektrolyte und andere zu eliminierende Substanzen durchlassen, jedoch für höhermolekulare Substanzen oder gar Blutbestandteile undurchlässig sein. Es bieten sich natürliche oder künstliche Membranen an, die diesen Forderungen genügen. Als natürlich vorkommende semipermeable Membranen werden in der Klinik in erster Linie das Peritoneum, aber auch die Mukosa des Darmes benutzt. Als künstliche semipermeable Membranen stellt die Industrie Cellophan und Cuprophan für Dialyseverfahren zur Verfügung.

3. DIE WICHTIGSTEN DIALYSEVERFAHREN

3.1. Dialyse über künstliche, körperfremde Membranen

3.1.1. Apparative,extrakorporale Haemodialyse

Zuerst wurde die Methode von ABEL, ROWNTREE und TURNER (1) beschrieben und angewandt. Seit über 5o Jahren ist eine kaum übersehbare Vielzahl von künstlichen Nieren

konstruiert worden. In der Klinik werden derzeit Platten- und Spulennieren verwandt. Die verschiedenen Modelle beider Grundtypen beruhen auf dem gleichen Prinzip:

Das Blut strömt durch ein System von Cellophan- und Cuprophanschläuchen oder Folien, das von der Dialyse-Spüllösung umspült wird. Die Verwendung von Cellophan wurde von THALHIMER 1938 (65) eingeführt. Erste routinemäßige Dialysen wurden von KOLFF 1943 (34) sowie ALWALL 1946 (2) angewandt. Der Anschluß der Patienten an die künstliche Niere erfolgt über den SCRIBNER-Shunt oder über eine AV-Fistel nach CIMINO und BRESCIA (9, 1o). Das Blut wird mittels einer Pumpe an die semipermeable Membran herangebracht, die von der Dialysierflüssigkeit umspült wird. Die Spülflüssigkeit besteht aus einer Elektrolyt-Zucker-Lösung, deren Elektrolytkonzentration der des normalen Blutserums entsprechen soll, es sei denn, sie soll besonderen Anforderungen angepaßt werden. Die relativ große Oberfläche der Membran, die je nach dem Dialysator-Modell zwischen 1 - 2 m^2 beträgt, gewährleistet einen hinreichend guten Stoffaustausch zwischen Blut und Spülflüssigkeit. Wasser und niedermolekulare Stoffe wie z.B. Elektrolyte, Glukose und Eiweißabbauprodukte bis zur Dimension von Polypeptiden können das Filter der Cellophan- oder Cuprophanmembran bis zu einer Größe

von 22 - 23 · $1o^{-1o}$ m passieren (66). Für größere Moleküle wie z.B. Proteine, Viren und Bakterien ist die Membran impermeabel. Bei einem durchschnittlichen Durchfluß von 2oo - 3oo ml/min. Blut durch die künstliche Niere zirkuliert das gesamte Blut des Kranken während der Dialyse-Dauer mehrmals durch die Dialyse-Apparatur. An der Dialysemembran werden durch die erwähnten Transportvorgänge dialysable Stoffe an die Dialyse-Spüllösung abgegeben. Gleichzeitig erfolgt je nach Salzkonzentration der Spüllösung eine Korrektur der Serumelektrolyte und der gesamten extrazellulären Flüssigkeit. Die Eliminationsleistung des Haemodialysators wird durch die Dialysance D beschrieben (s. S. 6). Sie beträgt je nach Dialysator-Modell z.B. für Harnstoff in der Regel 11o - 18o ml/min. (66). Sollte es notwendig sein, einem oedematösen Patienten Wasser zu entziehen, so ist dies durch Osmose oder Ultrafiltration möglich. Hierzu wird entweder der osmotische Druck der Dialyse-Spüllösung erhöht oder ein hydrostatisches Druckgefälle zwischen Blut und Spüllösung hergestellt. Um der Gefahr einer Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf Herr zu werden, muß dem Blut Heparin zugesetzt werden.

3.1.2. Komplikationen der Haemodialyse

Im Zusammenhang mit der extrakorporalen Haemodialyse kommt es nicht selten zu verschiedenartigen Komplikationen (28, 73).

Apparative Komplikationen:

- Lecks der Dialysiermembran
- Gerinnselbildung im Dialysator als Folge ungenügender Heparinisierung
- Unterbrechung der extrakorporalen Zirkulation durch Abknicken von Schlauchleitungen
- Defekt in der Temperaturregulation
- Ausfall der Blut- oder Spüllösungspumpe
- Fehlerhafte Zusammensetzung der Dialyselösung

Komplikationen von Seiten des Patienten:

- Kreislaufkomplikationen:
  - Zunahme der Schlagfrequenz
  - Blutdruckanstieg bzw. -abfall
- Änderungen im elektrokardiographischen Kurvenverlauf
  - Rhythmusstörungen
- Neurologische Komplikationen:
  - Dysäquilibrium
  - apoplektischer Insult

Gastro-intestinale Blutungen

Shunt-Komplikationen:

- Thrombosierung
- Infektion
- Blutung

Knochenveränderungen

Psychische Alteration

Endokrinologische Störungen

3.2. Dialyse über natürliche, körpereigene Membranen

Sowohl alle serösen Häute als auch viele epitheliale Strukturen des Organismus besitzen die Eigenschaft einer semipermeablen Membran. Deshalb wurden das Peritoneum, das Intestinum, die Pleura und die Harnblasenschleimhaut für Dialysen erprobt.

3.2.1. Peritonealdialyse

WEGNER (72) fand als erster 1877 im Rahmen seiner Untersuchungen an der Bauchhöhle des Kaninchens nach Instillation von hochkonzentrierter Zuckerlösung oder Glycerin eine Flüssigkeitszunahme im Bauchraum.

GANTER (19) wandte 1923 die Peritonealdialyse beim Menschen an. Bei der Peritonealdialyse wird das Peritoneum mit seiner großen Oberfläche von ca. 2,2 m^2 als Dialysiermembran verwendet. Obwohl die Peritonealdialyse bereits vor der Haemodialyse angegeben und angewandt worden war, wurde sie wegen technischer Mängel über viele Jahre durch die Haemodialyse verdrängt.

Erst nach Verbesserungen des technischen Verfahrens steht sie als gleichberechtigtes Dialyseverfahren in der Klinik neben der Haemodialyse. Ihre Vorzüge sind durch den geringeren räumlichen, technischen, personellen und finanziellen Aufwand bedingt.

Auch die Peritonealdialyse kann als ein Stofftransport entlang eines vorgegebenen Konzentrationsgradienten aufgefaßt werden. Die treibende Kraft hierbei ist das kinetische Potential der Teilchen auf beiden Seiten der Membran. Bei dem Peritoneum handelt es sich rechnerisch um eine Porenmembran mit einem mittleren Radius von $3o - 4o \cdot 1o^{-b}$ m (66). Auf Grund dieser Membraneigenschaft können Proteine noch passieren. Dies führt bei den Patienten zu Eiweißverlusten.

Die Harnstoff-Dialysance bei der Peritonealdialyse be-

trägt nach KESSEL und Mitarbeitern (31) bei einem Umlauf von 2,5 Liter/ Stunde 2o ml/min.. Das macht deutlich, daß die Peritonealdialyse eine geringere Effektivität als die Haemodialyse hat. KESSEL stellt dar, daß eine 3o - 36stündige Peritonealdialyse der Eliminationsleistung einer 6-stündigen Haemodialyse entspricht.

3.2.1.1. Formen der Peritonealdialyse

Kontinuierliche Dialyse

Bei der kontinuierlichen Dialyse wird das Peritoneum an zwei Stellen eröffnet. Der Ein- und Auslauf erfolgt über je einen Peritonealkatheter. Durch diese Methode wird eine Effektivitätssteigerung erreicht. Wegen der doppelten Punktion wird sie jedoch in der Klinik selten angewandt.

Intermittierende diskontinuierliche Dialyse

Die intermittierende diskontinuierliche Dialyse erfolgt über einen einzigen Peritonealkatheter. Die Effektivität ist im Vergleich zur kontinuierlichen Peritonealdialyse geringer, jedoch hinsichtlich einer Langzeitbehandlung der terminalen Niereninsuffizienz völlig ausreichend.

3.2.1.2. Komplikationen der Peritonealdialyse

(7, 27, 35, 48)

Auch bei der Peritonealdialyse kommt es häufig zu Komplikationen.

Katheterkomplikationen:

- Ventileffekt durch schlechte Drainage
- Verstopfung des Katheters
- Blutung aus dem Stichkanal
- Undichtigkeit des Bauchwandverschlusses, Bauchwandoedem
- Verletzung von Blutgefäßen
- Perforation von Bauchorganen

Entzündliche Komplikationen:

- Peritonitis
- Entzündung des Stichkanals

Wasserbilanzstörungen

Eiweißverluste

Psychische Alteration

Kardiovasculäre Störungen

Gastro-intestinale Störungen

Wegen der aufgetretenen Komplikationen war bei etwa 1o % der chronisch-dialysierten Patienten ein Wechsel

zwischen Haemo- und Peritonealdialyse erforderlich (27). Die Hauptgründe für den Übergang von der Peritonealdialyse zur Haemodialyse waren Katheterkomplikationen, Peritonitis und Verwachsungen bei chronischen Peritonealdialyse-Patienten. Die Ursachen bei Wechsel von der Haemodialyse zur Peritonealdialyse sind in Schwierigkeiten bei der Gefäßkanülierung, kardiovasculärer Insuffizienz und nicht zuletzt aus organisatorischen Gründen wie z.B. der Verlegung in eine andere Spezialklinik ohne Haemodialyse-Programm zu suchen.

3.2.2. Weitere Dialyseverfahren über natürliche,körpereigene Membranen

Es wurden Pleuradialysen, Lungendialysen, Harnblasendialysen und Dialysen an der isolierten Dünndarmschlinge beschrieben. Jedoch konnten sich diese Verfahren als Standard-Methoden nicht durchsetzen, da sie hinsichtlich der Effektivität und der Komplikationsanfälligkeit der Haemodialyse und der Peritonealdialyse unterlegen sind.

3.2.3. Dialysen am Gastro-Intestinal-Trakt

Auf Grund der bereits beschriebenen Komplikationen bei Peritonealdialysen und Haemodialysen wäre es sinnvoll, ein weiteres Dialyseverfahren in der Klinik einsetzen zu können, das folgende Forderungen erfüllt:

Wie bei der Peritonealdialyse Verwendung einer natürlichen, körpereigenen Membran als Dialysiermembran, über die - gemäß dem bereits dargestellten Prinzip aller klinischen Dialyseverfahren - die Dialysierlösung als künstlicher Körperflüssigkeitsraum an die Flüssigkeitsräume des Körpers angeschlossen wird.

Im Gegensatz zur Peritonealdialyse, Pleuradialyse, Blasendialyse sowie der Perfusion einer isolierten Darmschlinge sollte jedoch kein künstlicher Zugang zur Dialysiermembran geschaffen werden müssen.

3.2.3.1. Physiologische Grundlagen für Dialyseverfahren am Gastro-Intestinal-Trakt

Die Schleimhaut des Magen-Darm-Kanales kann als vorgegebene Grenzfläche zu den körpereigenen Flüssigkeits-

räumen angesehen werden. Ihre Oberfläche ist mit ca. 2ooo m^2 um ein vielfaches größer als die des Peritoneums. Sie ist durch natürliche Körperöffnungen zugängig. Versuche, die Mukosa sämtlicher Abschnitte des Magen-Darm-Traktes als Dialysiermembran zu verwenden, sind dementsprechend in den letzten Jahrzehnten häufig wiederholt worden (5, 13, 17, 21, 23, 25, 3o, 36, 4o, 41, 44, 46, 47, 51, 54, 55, 56, 57, 64, 67, 71).

Der Eliminationseffekt der Darmdialysen ist jedoch sehr unterschiedlich. Einige Substanzen unterliegen einer passiven Diffusion, wie z.B. Harnstoff, Kreatinin, wasserlösliche Vitamine und einzelne Nukleinsäurederivate, andere dagegen werden aktiv sezerniert bzw. resorbiert wie z.B. Elektrolyte, Aminosäuren und einzelne Kohlenhydrate (75).

Die bei Enterodialysen wichtigen Transportvorgänge vom Blut in das Darmlumen wurden 1927 von STEINITZ (61) schon eingehend untersucht. Bei niereninsuffizienten Patienten fand er entsprechend des erhöhten Rest-N-Gehaltes im Blut eine entsprechende Steigerung des Rest-N im Magensekret. Außerdem zeigte sich, daß nach Histamin-Sondenreiz das Magensekret einen höheren Rest-N-Gehalt aufwies als das Blut. In dieser erhöhten Ausscheidung

von Schlacken durch die Magendrüsen sah er gleichsam den Ausdruck einer vikariierenden Tätigkeit. Diese vikariierende Tätigkeit der Magendrüsen wurde von ANDERSON (3) und COHEN (11) wiederlegt. STEINITZ verglich die Rest-N-Konzentrationen des Magensekretes mit den Rest-N-Konzentrationen des Gesamtblutes und nicht mit den des Plasmas bzw. des Serums. Er ging dabei von der irrigen Meinung aus, daß die Rest-N-Konzentration im Gesamtblut gleich der Konzentration im Plasma oder im Serum ist. ANDERSON fand nun im Rahmen seiner Untersuchungen an Tieren über den Verteilungskoeffizienten des Harnstoffs zwischen dem Plasma und den verschiedenen Organen und Sekreten, daß der Harnstoff im Organismus nach physikalischen Gesetzen diffundiert, so daß in den Sekreten und Geweben nie eine höhere, bisweilen aber eine niedrigere Harnstoff-Konzentration als im Blute vorhanden sein kann. Er stellte fest, daß die Blutkörperchen konstant eine geringere Harnstoff-Konzentration haben und zwar lediglich 72 - 8o % der im Plasma vorhandenen Konzentration. Im Gegensatz zu ANDERSON führte COHEN seine Untersuchungen nicht am Tierblut, sondern am menschlichen Blut durch.

Auf Grund der Untersuchungen von SCHERK (52) 1927 kann ganz allgemein gesagt werden, daß die Sekrete aller

Drüsen des Verdauungstraktes eine Zunahme von Rest-N-Produkten aufweisen, wenn der Rest-N-Gehalt im Blut erhöht ist. Wenn man bedenkt, daß von den in den Verdauungstraktus einmündenden Drüsen täglich eine Sekretmenge von mehreren Litern dem Darm zuströmt, so sollte man meinen, daß im Falle einer Überladung des Blutes mit stickstoffhaltigen Schlacken große Mengen davon in den Darm ausgeschieden werden und mit den Faeces eliminiert werden würden. Auf Grund der Faecesuntersuchungen von SCHERK ergab sich jedoch kein nennenswerter Unterschied zwischen den Rest-N-Konzentrationen von Gesunden und denen von Uraemikern, d.h. die von den Drüsen abgesonderten Schlacken werden bis auf einen verschwindend kleinen Teil wieder ins Blut reabsorbiert.

Auch LUCKE und TAAKS (38) haben sich mit der Frage der Elimination der harnpflichtigen Substanzen über die Mukosa der Magenschleimhaut beschäftigt. Sie untersuchten, ob es sich dabei um ein einfaches Übertreten oder um eine aktive, kompensatorische Sekretionsleistung handelt. Die Rest-Stickstoff-Konzentration der Duodenalgalle und des Blutes wurden unter verschiedenen Bedingungen vergleichend untersucht. Sowohl beim gesunden als auch beim niereninsuffizienten Menschen mit erhöhten Rest-N-Werten im Blut ergibt sich eine Parallelität der Werte. Ein Anstieg der harnpflichtigen Substan-

zen über die Werte des Blutspiegels wurde jedoch nicht nachgewiesen. Unter diesen Bedingungen erscheint ein aktiver Kompensationsmechanismus Galle-Niere nicht möglich.

HESSEL (26) und Mitarbeiter beschäftigten sich ebenfalls mit der sogenannten vikariierenden Sekretion des Magen-Darm-Kanals. Die Versuche wurden an nephrektomierten Hunden angestellt. Die Untersuchung der Sekrete auf ihren prozentualen Gehalt an stickstoffhaltigen Stoffwechselschlacken ergab, daß diese Stoffe bei ihrer Anhäufung im Blut auch in die Verdauungssäfte übertreten. Dabei bleibt der Spiegel des Harnstoffs im Magensaft aber deutlich unter dem des Blutes. Der Harnstoff diffundiert passiv durch die Schleimhaut des Magen-Darm-Kanales und zwar am raschesten im Jejunum und mit abnehmender Geschwindigkeit im Ileum, Colon und Magen (5o). Richtung und Transportgeschwindigkeit sind abhängig vom Konzentrationsgradienten.

3.2.3.2. Magendialyse

Magendialysen wurden verschiedentlich erprobt. Ihre Wirkung war allerdings infolge unkontrollierbarer Elektro-

lyt- und Wasserverschiebungen unterschiedlich.

1948 berichtet VERMOOTEN (67) über Magendialysen bei 6 Prostatikern mit Uraemie. Das Dialysat wurde über eine doppelläufige Magensonde instilliert. Die Zusammensetzung der Spüllösung wurde in Relation zu den Laborwerten ausgewählt. Es handelte sich entweder um physiologische Kochsalzlösung, 1/6 molare Natrium-Lactat-Lösung oder um eine o,8 %ige Ammonium-Chlorid-Lösung, von denen jeweils 1o Liter während 24 Stunden instilliert wurden. Im Serum der Patienten sei ein kontinuierlicher Abfall der harnpflichtigen Substanzen beobachtet worden. Er habe zwischen 36 und 4oo mg/1oo ml ml bei Serumausgangskonzentrationen von 197 bis 481 mg/1oo ml Harnstoff geschwankt.

Tabelle

	Harnstoff in mg/1oo ml vor MD	Harnstoff in mg/1oo ml 24 Std.nach MD
Patient 1	214	92
Patient 2	481	8o,2
Patient 3	394	216
Patient 4	263	227
Patient 5	197	148
Patient 6	347	verstorben

Drei der Patienten seien bei Beginn der Magendialyse benommen gewesen und hätten nach der Behandlung das Bewußtsein wieder erreicht.

195o führten BALDINI und Mitarbeiter (5) Magenspülungen mit isotoner Dialysierlösung an drei niereninsuffizienten Patienten durch. Im subjektiven Befinden der Patienten sei eine deutliche Besserung eingetreten. Die Azotämie sei nach Abschluß der Behandlung weniger ausgeprägt gewesen. Nähere Angaben fehlen.

SCHLOERB (55) führte 1957 an nephrektomierten Hunden,

an einem gesunden Menschen sowie an drei uraemischen Patienten eine Magendialyse durch, indem er einen Cellophanschlauch in den Magen einführte. Die Dialysierlösung entsprach der Elektrolytzusammensetzung des Magens. Zusätzlich wurde Glukose beigefügt. Angaben zur instillierten Menge sind nicht angeführt. Mit dieser Methode habe er harnpflichtige Substanzen und Kalium eliminiert. Es ist nur eine Verlaufsbeobachtung erwähnt, wobei nicht hervorgeht, ob es sich hierbei um eine Dialyse bei den Hunden oder am Menschen handelt. Bei einem Serumausgangswert von 13o mg/1oo ml und einer Durchflußrate von 12oo ml/Std. seien 312 mg/Std. Harnstoff und 3 mÄq/L pro Stunde Kalium eliminiert worden. Ein Absinken der Eliminationsrate über einige Stunden hin sei nicht zu beobachten gewesen.

Nach MARR und Mitarbeitern (4o) 196o ist die Gastrodialyse wirksam zur Behandlung von Elektrolytstörungen sowie bei der Azotämie. In 2o-minütigem Wechsel wurde die Spüllösung beginnend mit 2oo ml, dann gesteigert bis auf maximal 8oo ml durch eine mit einem Cellophanschlauch umgebene Sonde in den Magen eingeführt. Die Magendialyse wurde über einige Stunden durchgeführt. Die Zusammensetzung der Spüllösungen wurde wie folgt angegeben:

1. Elektrolytfreie Lösung
2. Lösung mit 5o mÄq Na^+/L
3. Lösung mit 1oo mÄq Na^+/L
4. Lösung mit 5o mÄq Cl^-
5. Lösung mit 1oo mÄq Cl^-
6. 5o mÄq/L HCl
7. 5o mÄq/L HCO_3^-
8. 1oo mÄq/L HCO_3^-

Während einer Dialysedauer von 99 Stunden seien bei 8 Patienten o,6 - 2,5 g Rest-N in 24 Stunden bei einem Durchflußvolumen von 2oo - 4oo ml/2o min. entfernt worden. Bei weiteren 6 Patienten konnten innerhalb von 24 Stunden bei einem Durchflußvolumen von 4oo - 6oo ml/2o min. 1,1 bis 5,6 g Rest-N eliminiert werden. Diese Dialysen wurden über ca. 34 Stunden durchgeführt.

TEUBNER (64) 1968 führte die Magendialyse mit einem etwa 115 cm langen, doppelläufigen, weichen Gummikatheter, der nasal bis tief in den Magen eingeführt wurde, durch. Über den zuführenden Sondenschenkel ließ TEUBNER etwa 4ooo ml einer physiologischen Kochsalzlösung innerhalb 24 Stunden durch das innere Gummirohr der Sonde einlaufen. Ein bis zwei drittel der Lösung flossen durch das äußere Rückflußrohr wieder in einen

Meßbehälter zurück. Der Rest der zugeführten Kochsalzlösung wurde intestinal weitergeleitet. TEUBNER beschrieb, daß mit der Magendialyse eine vergleichsweise langsame Eliminierung des Harnstoffes gegenüber der Haemodialyse und der Peritonealdialyse erreicht worden sei, bedenkliche Elektrolytstörungen aber nicht aufgetreten seien. Nach seiner Beurteilung handele es sich bei der Magendialyse um eine risikolose Methode zur Überbrückung besonders des akuten, postoperativen Nierenversagens. Bei seiner Versuchsanordnung seien täglich etwa 1oo - 15o mg/1oo ml Rest-N im Dialysat, das sind etwa 4 - 6 g Harnstoff, gefunden worden. Der relativ langsame Abfall des Blut-Harnstoffes erfordere allerdings eine Behandlungsdauer von mindestens 3 - 6 Tagen. Bei Serumausgangskonzentrationen von 94,8 mg/ 1oo ml bis 6oo mg/1oo ml Rest-N im Serum seien im Mittel ca. 2o mg/1oo ml Rest-N/die eliminiert worden.

3.2.3.3. Dickdarmspülungen

193o berichteten erstmals LANDSBERG und SZENKIER (36) über Dickdarmspülungen bei zwei Kaninchen. Die Dickdarmspülungen erfolgten über einen Nelatonkatheter mit warmem Wasser. In 45 Minuten wurde der Darm mit einem

Liter Wasser durchspült. Das Spülwasser wurde gesammelt und die Harnstoff-Konzentration bestimmt. In den Spüllösungen lägen die Harnstoff-Werte nur gering unter den Serum-Werten. Bei dem ersten Kaninchen sei die Serumausgangskonzentration von 22o mg/1oo ml Harnstoff auf 18o mg/1oo ml gefallen. Bei dem zweiten Kaninchen sei die Ausgangskonzentration von 18o mg/1oo ml Harnstoff durch die Dickdarmspülung nicht beeinflußt worden. Nach ihrer Meinung seien die charakteristischen Uraemie-Symptome wie Parese der hinteren Extremitäten, Appetitlosigkeit und Wasserscheu nach der Dickdarmspülung verschwunden. Die dialysierten Kaninchen hätten die Kontrolltiere überlebt.

1965 beschrieben RATNER und Mitarbeiter (46) eine Darmdialyse mit Hilfe subaqualer Bäder. Dem chronisch Niereninsuffizienten mit mäßigem Rest-N-Anstieg und ausreichendem Allgemeinzustand wurden dabei 35 Liter einer 3 %igen Soda-Lösung instilliert. Im Durchschnitt sei der Rest-N-Gehalt des Serums um 13,4 % gesunken. Die Durchschnittswerte des Rest-Stickstoffgehaltes im Blut lagen vor der Behandlung bei 73,3 mg/1oo ml, nach dem subaqualen Bad bei 63,5 mg/1oo ml. Mit dem Absinken der Stickstoff-Schlacken im Serum sei eine beträchtliche subjektive Besserung beobachtet worden. Deshalb empfahlen

RATNER und Mitarbeiter die Dickdarmdialysen als leicht verträgliche Methode bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention.

3.2.3.4. Intestinaldialysen

Die klinische Anwendungsmöglichkeit der Intestinaldialyse ist bisher begrenzt. Sie findet deshalb relativ geringe Beachtung. In der Literatur sind modifizierte Intestinaldialysen an Tieren und Menschen beschrieben.

Mittels einer Miller-Abbot-Sonde, die bei drei Gesunden und bei zwei Niereninsuffizienten bis in das Jejunum eingeführt wurde, instillierte GOUDSMITH 1941 (21) in regelmäßigen Abständen eine hypertone Natriumsulfat-Lösung. Das Volumen der aspirierten Flüssigkeit und ihr Gehalt an Urea wurden bestimmt. Das durchschnittliche Volumen der entnommenen Flüssigkeit schwankte zwischen 399 und 655 ml/Stunde. Die mittlere Konzentration von Urea im Perfusat betrug 75 bis 93 % der Konzentration des Blutes. Bei einem Patienten wurden in 7 Stunden und 4o Minuten 33oo ml Flüssigkeit entnommen, die ca. 1o g Urea enthielten. Wie zu erwarten, war jedoch im Blut ein wesentliches Absinken der Ureakonzentration nicht nachzuweisen.

1947 berichteten ROGERS und Mitarbeiter (47) über Intestinaldialysen bei Hunden mit einer dreiläufigen Sonde. Jede gewünschte Länge des Darmes konnte perfundiert werden. Es wurden 15 - 18 Liter einer blutisotonen Perfusionslösung während 6 Stunden benutzt. In den Spüllösungen seien 4,3 bis 5,4 g Rest-N nachgewiesen worden. Die Rest-N-Werte im Blut vor der Dialyse lagen bei 198 bzw. 231 mg/1oo ml, nach der Dialyse bei 112 bzw. 145 mg/1oo ml.

1949 empfahlen FIESCHI und BALDINI (13) die intestinale Perfusion als eine Möglichkeit zur Behandlung der Niereninsuffizienz mit einem mäßiggradigen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen. Sie instillierten über eine dreiläufige Sonde eine Spüllösung, die der von KOLFF (33) zur Haemodialyse empfohlenen Lösung entspricht. Sie perfundierten das Intestinum des Patienten 9o - 1oo cm jenseits des Pylorus mit 12 bis 18 Litern während 3 - 8 Stunden. Abhängig von der Menge der Perfusionslösung und dem Schweregrad der Azotämie habe das Perfusat zwischen 1,78 bis 4,92 g Rest-N enthalten.

195o referierten HAMBURGER und Mitarbeiter (23) über die intestinale Perfusion, die sie mittels einer duodenojejunalen Sonde an Hunden sowie an Menschen durchführten.

Als Spüllösung benutzten sie zwischen 3 und 4 Liter Wasser mit Zusätzen unterschiedlicher Mengen von Saccharose und Salzen entsprechend dem anfänglichen Hydratationszustand. Die Dauer der Intestinaldialyse schwankte zwischen 1 und 3 Stunden. Im Plasma beim Menschen wie auch bei den Hunden sei nach einer Stunde ein Absinken von o,1 g o/oo Urea gemessen worden. Angaben über die Serumausgangs- und -endwerte sind nicht angeführt.

1951 berichtete MORHARDT (44) über die Möglichkeit, das Volumen der extrazellulären Flüssigkeit durch die intestinale Perfusion zu vermindern oder zu erhöhen. Er benutzte eine dreiläufige Sonde, die weit genug ins Duodenum eingeführt wurde.

Gleich wie HAMBURGER und Mitarbeiter wählte er zwischen einer hypo-, iso- und hypertonen Lösung abhängig vom Hydratationszustand. Die Spüllösungsmenge schwankte zwischen 3 und 4 Litern, die innerhalb einer Stunde instilliert wurden. Der Ureaspiegel im Blut sei von 3,5 g o/oo auf 2,65 g o/oo gefallen. Im Perfusat des Patienten seien 5,4 g Urea nachgewiesen worden. Exakte Angaben zu den Serumausgangs- und -endkonzentrationen sind nicht angeführt.

1951 beschrieben KELLY und Mitarbeiter (3o) die Elimination von Kalium bei Hunden mit akutem Nierenversagen durch die intestinale Perfusion.

Zusammensetzung der Spüllösung:

NaCl	6	g/l
$NaHCO_3$	3	g/l
Calcium-Glukonat	1	g/l
Glukose	2o	g/l

Über eine Miller-Abbot-Sonde wurden 38oo ml während 7 Stunden instilliert. Im Perfusat sei ein Kalium in der Höhe von 1,54 mÄq/L nachgewiesen worden. Der Kaliumspiegel im Blut sei am Ende der intestinalen Perfusion gering gesenkt gewesen. Genaue Serumkalium-Werte zu Beginn und am Ende der Darmspülung sind nicht angeführt.

1952 wies MARTINI (41) auf die Dünndarmspülung mit der Miller-Abbot-Sonde hin, womit er drei Fälle von Praeuraemie rasch bessern konnte. Die Spülflüssigkeit war so zusammengesetzt, daß es zu keiner stärkeren Wasserretention kommen konnte.

NaCl	6,o	g/l
$NaHCO_3$	2,o	g/l
KCl	o,4	g/l
Glukose	2	g/l
CaCl	o,3	g/l
$MgSO_4$	1,o-2,o	g/l

Er hat in ca. 8 Stunden 6 - 8 Liter durchspült. Zusätzlich wurde ein subaquales Darmbad mit 15 Litern der gleichen Lösung durchgeführt. Die pro Tag eliminierte Harnstoffmenge habe zwischen 5 und 8 g gelegen. Exakte Serumausgangs- und -endkonzentrationen sind nicht angeführt.
Lediglich bei einem Fall ist beschrieben, daß der Rest-N-Wert von 1o6 mg/1oo ml auf normale Werte abgesunken sei.

1956 berichteten FREY und Mitarbeiter (17) über die intestinale Perfusion an zwei Patienten mit akutem Nierenversagen. Ihre Methode beruhe auf der mehrstündigen, langsamen Durchspülung des Darmlumens mit einer hypo- oder hypertonen Zucker-Salz-Lösung, die einen Austausch von Elektrolyten, den Entzug von Harnstoff und die Regelung des Wasserhaushaltes ermöglicht, sowie gleichzeitig eine gewisse Kalorienzufuhr gestattet habe. Dabei entfiele die gefährliche Heparinisierung des Patientenblutes sowie die Gefahr einer bakteriellen Verunreinigung

der Dialyseflüssigkeit. Die Zusammensetzung der Perfusionslösung war je nach Bedarf variabel. Ausgangspunkt war eine Standard-Lösung mit folgenden Bestandteilen:

Saccharose	8,6	%
Glukose	o,77	%
Na_2SO_4	o,2	%
NaH_2PO_4	o,oo5	%
KCl	o,o2	%
$NaHCO_3$	o,1	%
NaCl	o,7	%

Mittels einer Miller-Abbot-Sonde wurden 5 - 1o Liter Perfusionslösung zugeführt mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 2 - 3 Litern pro Stunde. Die Perfusionen wurden täglich durchgeführt. Nach 3 Tagen sei bei einem Patienten ein Absinken des Rest-Stickstoffes von 147 mg/1oo ml auf 82 mg/1oo ml zu verzeichnen gewesen. Der Kranke, der anfangs zunehmend apathisch und somnolent war, sei gegen Ende der Intestinaldialyse wieder zeitlich und örtlich orientiert gewesen. Bei dem zweiten Patienten sei der Rest-Stickstoff von 2o4 mg/1oo ml nach 6-tägiger Perfusionsbehandlung auf 1o6 mg/1oo ml abgesunken.

SCHLOERB (56) beschrieb 1958 die intestinale Perfusion als eine sinnvolle Methode zur Elimination von Kalium,

uraemischen Metaboliten und Wasser, da die Mukosa des Intestinums eher einer aktiven als einer passiven Membran entspreche. Nähere Angaben bezüglich der Zusammensetzung der Spüllösung,der Serumausgangskonzentrationen von Harnstoff und Kalium sowie der Endkonzentrationen waren nicht angeführt. Es seien bei einem Patienten 7 mÄq/L Kalium in der Stunde bei Perfusion des gesamten Darmes eliminiert worden. Eine signifikante Änderung der harnpflichtigen Substanzen im Serum sei nicht aufgetreten.

3.2.3.5. Kritische Zusammenfassung des Schrifttums über Dialysen am Gastro-Intestinaltrakt

Die Methoden der Dialysen am Gastro-Intestinaltrakt haben sich trotz aller klinischen Erprobungen nie richtig durchsetzen können. Es wurden zwar durch die Intestinaldialysen in Abhängigkeit vom Volumen der Dialysierspüllösung, Durchflußgeschwindigkeit und der Dialysedauer genügend Harnstoff bzw. Rest-N eliminiert. Der Anfall von Harnstoff ist in hohem Maße abhängig von der Ernährung sowie einer möglichen katabolen Stoffwechsellage. Die Kreatininproduktion wird durch diese oben angeführten Faktoren nur in geringem

Maße beeinflußt. Um die Auswirkung unterschiedlicher Produktionsraten auf das Absinken der Serumkonzentrationen der harnpflichtigen Substanzen unter der Dialyse auszuschließen, wird die Effektivität einer Dialyse am Absinken des Serumkreatinins gemessen. In sämtlichen Literaturstellen ist bezüglich der Kreatinin-Werte jedoch keine Aussage gemacht. Bei fünf Autoren (HAMBURGER und Mitarb., MORHARDT, KELLY und Mitarb., MARTINI, FREY und Mitarb.) wurde die Dialysierspüllösung in Abhängigkeit vom Hydratationszustand des Patienten gewählt. Bei den übrigen Veröffentlichungen finden sich dazu keine exakten Angaben. Es gelang nicht, in ausreichendem Maße, die nicht steuerbaren Wasser- und Natriumverschiebungen im Sinne einer Absorption oder Enterosorption zu verhindern (67). Eine derartige Absorption sollte jedoch gerade beim Uraemiker vermieden werden, da der Patient auf Grund seiner stark eingeschränkten Nierenfunktion kaum oder gar nicht im Stande ist, die absorbierten Salze und das absorbierte Wasser wieder auszuscheiden.

4. INTESTINALDIALYSE MIT NATRIUM-CYCLAMAT

4.1. Flüssigkeits- und Substanzbewegungen am Intestinum

Betrachtet man die funktionellen Besonderheiten der verschiedenen Darmabschnitte, so findet man folgende Gegebenheiten:

Bei Eintritt destillierten Wassers in das Jejunum laufen gleichzeitig zwei Vorgänge ab. Das Wasser bewegt sich längs des osmotischen Gradienten im Richtungssinne der Insorption aus dem Darmlumen in das Blut. Gleichzeitig wandern Natrium und andere Plasmasolute entsprechend ihrer Konzentrationsgradienten im Richtungssinne der Exsorption, was die Einstellung eines Konzentrationsausgleiches aus dem Blut in das Darmlumen zum Ziele hat. Ein aktiver Transportmechanismus pumpt jedoch Natriumionen im Richtungssinne der Insorption durch die Mukosazellen hindurch, erhält damit einen transzellulären osmotischen Gradienten auf und bildet die Grundlage dafür, daß immer mehr Wasser aus dem Lumen in das Blut eintreten kann. Wird dem Jejunum eine blutisotone Lösung eines Solutes angeboten, das nicht absorbiert werden kann, dann laufen Natriumionen und andere Plasmasolute bis zum Konzentrationsausgleich in das Lumen hinein, erhöhen dort den osmotischen Druck und bewirken

eine Enterosorption von Wasser. Dadurch kommt es im Dünndarm zu einer Vermehrung des intraluminalen Flüssigkeitsvolumens. Die Schleimhaut des Dünndarms läßt Natrium und andere Elektrolyte in Richtung der Insorption und der Exsorption nahezu gleich gut penetrieren. Im Colon verhält sich die Mukosa so, als sei sie für Wasser und Natrium fast ausschließlich im Richtungssinne der Insorption permeabel. Bezogen auf die Oberfläche der Schleimhaut ist die Absorptionskapazität der Colonschleimhaut um ein vielfaches größer als die des Dünndarms.

4.2. Verwendung von cyclamathaltiger Dialysierlösung

Führt man dem Darm ein Natriumsalz mit einem sehr großen Anion zu, das dissoziiert und gewebsinert ist, dann ist zu erwarten, daß wegen der geometrischen Konfiguration dieses Anions kein oder nur ein sehr geringer transzellulärer Natriumtransport in Form einer Insorption stattfindet. Dieser Premisse folgend prüften VOGEL und STÖCKERT das Natrium-Cyclamat, den bekannten handelsüblichen Süßstoff (68, 69, 7o). VOGEL verfolgte in tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten die Reaktion

an isolierten Schlingen des Duodenums, des Jejunums, des Ileums und des Colons auf die Instillation blutisotoner Natrium-Cyclamat-Lösung. Er instillierte bei drei Versuchsreihen in die jeweiligen Darmabschnitte 1,o ml - 3,o ml Spüllösung bei einer Versuchsdauer von 1o - 6o Minuten. Bei diesen Untersuchungen stellte er zusammenfassend fest, daß Harnstoff und Kreatinin bis zu einem Konzentrationsausgleich in die Schlingen des Duodenums und Jejunums übertreten, in das Colon und Ileum gelangen während einer gleichlangen Versuchsdauer aber nur geringe Mengen dieser stickstoffhaltigen Verbindungen. VOGEL betrachtete die Verwendung von Natrium-Cyclamat als den "Trick", Natrium- und Wasserbewegungen im Sinne der Insorption oder Enterosorption zu verhindern und damit dem entscheidenden Nachteil aller bisher geübten Verfahren einer Intestinaldialyse auszuweichen.

4.3. Cyclamate

4.3.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Chemische Formel

$$C_6H_{11}NHSO_3Na$$

Mit dem Begriff Cyclamat sind die Cyclohexansäuren und ihre Salze charakterisiert. Bei den Salzen handelt es sich vornehmlich um die Natrium- und Calciumsalze. Die Säuren gehören zu den starken Säuren. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 17o°. Die Natrium- und Calciumsalze können auf 5oo° erhitzt werden, ohne sich dabei zu zersetzen. Die Salze dissoziieren in Lösung stark. Sowohl Säuren als auch Natrium- und Calciumsalze sind gut löslich in Wasser sowie in Alkohol und haben einen intensiv süßen Geschmack. In Lösung sind sie bei einem pH-Bereich von 2 - 1o gegen Temperaturschwankungen, Licht und Luftsauerstoff beständig. Bei einem Molekulargewicht von 2o1,23 entfallen bei diesem Salz 9/1o des gesamten Molekulargewichtes auf das Anion (6).

Na - CYCLOHEXANESULFAMATE

SUCARYL ®

$C_6H_{11}NHSO_3Na$

MG: 201,24

1937 entdeckte SVEDA an der Universität Illinois durch Zufall die Süßkraft der Cyclamate. AUDRIETH und SVEDA beschrieben den Süßstoff erstmals ausführlich (4) 195o wurde die Substanz in den ABBOT-Laboratorien als künstlicher Süßstoff eingeführt. Seither findet dieser Süßstoff Anwendung in der Getränke- und Speise-Industrie.

4.3.2. Verhalten der Cyclamate im Stoffwechsel

4.3.2.1. Resorption

Auf Grund der räumlichen Struktur des großen Anions werden die Cyclamatsalze im Darm verhältnismäßig schlecht resorbiert. TAYLOR und Mitarbeiter (63) fanden 1951 an einer Untersuchungsreihe mit ^{35}S-markiertem Cyclamat, daß bei wiederholter Zufuhr 66 % der oral verabreichten Dosis mit dem Kot ausgeschieden werden (63).

Bei Ratten wurden 7o % und bei Hunden je nach Größe der Gabe 5o - 7o % einer oral verabreichten Menge in den Faeces wiedergefunden. Offenbar steigt nach diesen Untersuchungen die Kotausscheidung mit der Höhe der Gabe an, d.h. der Resorptionskoeffizient sinkt. KOJIAMA und Mitarbeiter fanden 1966 bei Kaninchen nach einmaliger oraler Gabe von 2oo mg/kg Körpergewicht eine Ausscheidung von 85 % der verabreichten Cyclamatdosis im Kot (32). SCHOENBERGER und Mitarbeiter ermittelten 1953 in Untersuchungen an Menschen bei Verwendung von ^{35}S-Cyclamat eine Kotausscheidung in Höhe von 65 % (59). Die schlechte Resorbierbarkeit von Cyclamat muß man als Ursache für die laxierende Wirkung ansehen, die SCHOENBERGER und Mitarbeiter be-

schrieben haben. Die unresorbiert gebliebenen Anteile verursachen im Ileum und hauptsächlich im Colon einen osmotischen Effekt, der zur Wasseransammlung ins Darmlumen mit möglichen Reizerscheinungen führt.

4.3.2.2. Ausscheidung im Urin

Am Kaninchen wurde von AUDRIETH und SVEDA 1944 gezeigt, daß der Anteil des resorbierten Cyclamates schnell mit dem Urin ausgeschieden wird (4). Bereits nach 12 Stunden waren zwischen 8o und 9o % der resorbierten Dosis ausgeschieden. 1953 bestätigten SCHOENBERGER und Mitarbeiter dieses Ergebnis am Menschen (59). Sie fanden in einem Zeitraum von drei Stunden 84 - 99 % des injizierten Cyclamates im Urin wieder. Zu entsprechenden Ergebnissen kamen auch folgende Autoren:
RICHARDS und Mitarbeiter (49), TAYLOR und Mitarbeiter (62), MILLER und Mitarbeiter (43), KOJIAMA und Mitarbeiter (32).

4.3.2.3. Retention

In Ganzkörperanalysen von Ratten fanden MILLER und Mitarbeiter 1966 nach 72 Stunden nur noch o,o7 % des

Cyclamates im Körper wieder (43). Diese geringen Retentionswerte stehen in Übereinstimmung mit den erwähnten Untersuchungsergebnissen über die Ausscheidung in Kot und Harn. Entsprechendes findet sich bei AUDRIETH und SVEDA (4) 1944, RICHARDS (49) 1951, TAYLOR (63) 1951, SCHOENBERGER (59) 1953.

Wenn DERSE und DAUN 1966 oral verabreichtes Cyclamat in Harn und Kot nicht wieder gefunden haben, so ist es nicht auszuschließen, daß in dieser Versuchsreihe die S^{35}-Markierung in der Sulfamatseitenkette zum Teil im Stoffwechsel abgetrennt wird (12). Aus diesem Grund haben MILLER und Mitarbeiter 1966 ihre Ausscheidungsstudien mit ^{14}C-Cyclamat durchgeführt (43). In diesen Versuchen wurde nachgewiesen, daß Cyclamat rasch und nahezu quantitativ aus dem Organismus ausgeschieden wird. Nach all diesen Versuchen entfällt eine Anhäufung von Cyclamat im gesunden Organismus.

4.3.2.4. Metaboliten

Der bereits oben erwähnte Befund einer nahezu quantitativen Elimination von Cyclamat schließt jedoch nicht aus, daß aus Cyclamat Stoffwechselmetaboliten entstehen können,

die selbst in kleinen Mengen toxikologische Bedeutung erlangen könnten. KOJIAMA und Mitarbeiter sind experimentell der Frage nachgegangen, ob die Stickstoff-schwefelbindung in der Seitenkette des Cyclamates in vivo abgespalten werden kann (32). Hierbei fanden sie im 24-Stunden-Urin der Versuchsperson o,7 % einer oral verabreichten Cyclamatdosis als Cyclohexylamin. Ebenfalls beschäftigten sich LEAHY und Mitarbeiter mit der Bildung von Cyclohexylamin als Stoffwechselmetabolit (37). Sie fanden bei fünf Versuchspersonen nur in einem Falle eine Cyclohexylaminkonzentration von o,8 % der Cyclamatdosis im Urin. Cyclohexylamin ist aus der Toxikologie bekannt. Es handelt sich um eine akut toxische Substanz mit parasympaticomimetischer Wirkung, die durch Oxydation inaktiviert wird.

4.3.2.5. Cancerogene Wirkung

Der Süßstoff Cyclamat wurde erst in den letzten Jahrzehnten auf mögliche cancerogene Eigenschaften hin untersucht. FITZHUGH und Mitarbeiter beobachteten 1951 in Langzeituntersuchungen bei Ratten keine Tumoren (14). Auch RICHARDS und Mitarbeiter fanden keine pathologisch-histologischen Organveränderungen (49).

Auf dem Symposion der Deutschen Gesellschaft für Ernährung am 23. und 24. Oktober 1969 in München über "Kalorienarme und kalorienfreie Lebensmittel" kam WIEGAND, Chikago, der von der Food and Drug research Lab. Inc. N.J. mit einer Langzeitstudie über Cyclamat betraut war, zu Wort (74). Sein Vortrag über eine cancerogene Wirkung des Cyclamates bildete das Kernstück des Symposions. Die Langzeitstudie, die ursprünglich nicht unter der Fragestellung der Carcinogenese begonnen wurde, erbrachte bei der pathologisch-histologischen Untersuchung folgendes Ergebnis:
Von 24o Ratten, die mit Cyclamat-Natrium-Saccharin-Gemischen in verschiedenen Dosen gefüttert wurden, fand man nach Ablauf zweier Jahre bei 8 Tieren neoplastische Veränderungen und bei 3 Tieren hyperplastische Veränderungen am Übergangsepithel der Harnblase. Diese Tumoren fanden sich allerdings ausschließlich in der Versuchsgruppe, die mit hohen Dosen (Überdosis) von 25oo mg/kg gefüttert worden war.

SCHMÄHL wies als Experte in Fragen der experimentellen Cancerogenese im Rahmen der Podiumsdiskussion darauf hin, daß bei den amerikanischen Untersuchungen unter Gabe von niedrigen Dosen keine Tumoren gesehen wurden (58). Im übrigen erschien ihm der nur histologisch

diagnostizierbare Blasenbefund zweifelhaft, da gerade die echten Blasencarcinome ein stark proliferierendes, massives Wachstum zeigen. Es ist denkbar, daß die diagnostizierten Veränderungen bei Weiterführung des Experimentes als Carcinoma in situ stationär geblieben wären. SCHMÄHL wies darauf hin, daß man in Deutschland ohnehin viel zurückhaltender in der Diagnose eines Carcinoma in situ sei und viele "amerikanische Carcinome" hier nicht als solche anerkannt werden.

4.3.2.6. Leberparenchymschäden, Gerinnungsstörungen, Nierenschäden

Über dieses Thema arbeiteten GÖTTINGER und Mitarbeiter 1968 (2o). In ihrer Versuchsanordnung verabreichten sie 7 erwachsenen Meerschweinchen als Trinkwasser über einen Zeitraum von 1o3 - 12o Tagen Lösungen von o,5 % bis 2 % Natrium-Cyclamat. Die aufgenommenen Mengen entsprachen o,3 bzw. 1,2 g Cyclamat/kg Körpergewicht und Tag. Bei 4 Tieren der Gruppe mit der höheren Dosis stellten sie einen deutlich erhöhten Blutspiegel von SGOT und LDH und einen weniger deutlichen Anstieg der alkalischen Phosphatase fest. Histologisch fanden sich Aufhellungen der Leberzellen und Vakuolisierung des Protoplasmas.

6 Kaninchen erhielten 4 Wochen lang Trinkwasser mit 2 % Cyclamat (1,2 g/kg). Seitens der Gerinnungsfaktoren wurden über einen Monat kontrollierte Quickwerte, Faktor 7 und Plättchenfaktor 3 vermindert gefunden. Weiterhin waren Veränderungen im Thrombelastogramm nachweisbar.

1967 führten ZÖLLNER und SCHNELLE Untersuchungen bei einer Langzeitgabe von Natrium-Cyclamat an Menschen durch (77). Da bei vorgeschädigten Organen eine erhöhte Empfindlichkeit für einen möglichen toxischen Effekt zu erwarten war, prüften sie die Wirkung einer Langzeitgabe von Cyclamat bei Leber- und Nierenkranken. Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Nierenfunktionsstörungen ohne Retention der harnpflichtigen Substanzen wurde Cyclamat in hoher Dosierung (5 g /die) und mittlerer Dosierung (2 g /die) verabreicht. Bei den laufenden laborchemischen und klinischen Kontrollen konnte kein Anstieg der leberspezifischen und nierenspezifischen Labordaten beobachtet werden. ZÖLLNER und SCHNELLE ziehen die Schlußfolgerung: Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen, daß Natrium-Cyclamat keinen schädigenden Einfluß auf Nieren- und Leberfunktion bzw. auf den Ablauf von chronischen Nieren- und Leberkrankheiten besitzt.

4.4. Durchführung von Intestinaldialysen mit cyclamathaltiger Spüllösung

Die ersten Intestinaldialysen mit Natrium-Cyclamat wurden von HENNEMANN und VOGEL zunächst an Ratten und dann an drei niereninsuffizienten Patienten durchgeführt (25, 71). Die Dialysierlösung hatte folgende Zusammensetzung:

Na-Cyclamat	14o	mmol/l
CaCl	5,o	mmol/l
CaCl	2,5	mmol/l
$MgCl_2$	1,5	mmol/l

Es wurden zwischen 6,5 und 13 Liter einer Dialysierlösung mittels eines Irrigators über eine Duodenalsonde instilliert. Das Perfusat wurde über ein Analrohr abgeleitet. Bei einem mittleren Harnstoff-Plasma-Spiegel von 225 mg/1oo ml seien durch die Instillation durchschnittlich 1o,8 g Harnstoff eliminiert worden. Den höchsten Harnstoff-Abfall haben sie bei einem Patienten mit pyelonephritischen Schrumpfnieren gefunden. Zu Beginn der Intestinaldialyse lag dessen Serumkonzentration bei 391 mg/1oo ml, nach Durchfluß von 9,1 Liter Dialysier-Spüllösung betrug er noch 279 mg/1ooml. Abgesehen von schmerzhaften Darmsteifigkeiten, die osmotisch bedingt

seien, hätten die Patienten während der Dialyse keine weiteren Beschwerden angegeben. Wasserbilanzstörungen seien nicht beobachtet worden (24, 25).

Unsere Aufgabe war es, in Anlehnung an das Vorgehen von HENNEMANN ein modifiziertes Intestinaldialyse-Verfahren klinisch zu erproben. Hierzu wurde ein halbautomatisches Peritonealdialyse-Gerät, der Peritocomb der Firma Fresenius verwendet. Bei 6 Patienten wurden 9 Intestinaldialysen mit Cyclamat durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten wurde jeweils vergleichsweise eine Intestinaldialyse mit Elomel Salvia(R) bzw. Peritosteril I(R) vorgenommen (Tab. 1).

4.4.1. Zusammensetzung der Spüllösungen

1. Cyclamathaltige Spüllöung

Na^+	14o	mval/l
K^+	5	mval/l
Ca^{++}	5	mval/l
Mg^{++}	3	mval/l
Cl^-	23	mval/l
$C_6H_{11}NHSO_3^-$	13o	mval/l

Das Natrium-Cyclohexansulfamat wurde von der Firma FLUKA geliefert.

2. Elomel Salvia(R)

Na^+	142	mval/l
K^+	5	mval/l
Ca^{++}	4	mval/l
Mg^{++}	3	mval/l
Cl^-	11o	mval/l
$Acetat^-$	39	mval/l
$Lactat^-$	5	mval/l

3. Peritosteril I(R)

Na^+	14o,5	mval/l
Ca^{++}	3,5	mval/l
Mg^{++}	1,5	mval/l
Cl^-	1o1	mval/l
$Lactat^-$	44,5	mval/l
Sorbit	15	g/l

4.4.2. Patientengut

Patient Nr. 1
F.K., Krankenbl.-Nr. 16o5/68, männlich, 25 Jahre
Dialyse-Nr. 1 und 7

Diagnose:
Hufeisenniere mit glomerulonephritischen Schrumpfnieren
Niereninsuffizienz im Stadium der dekompensierten Retention
Renale Hypertonie
Fundus hypertonicus III
Renale Anaemie

Anamnese:
1958 Tonsillitis, 1965 Cystitis. Im Juni 1968 erstmals Inappetenz, allgemeine Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl beim Bücken, Atemnot bei Belastung, Husten, rosafarbener Auswurf.

Zunächst stationäre Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus wegen Verdachts auf Myocarditis, Verlegung in die Medizinische Universitätsklinik Homburg am 1o. 12. 1968 wegen eines akuten Schubes einer chronischen Nierenerkrankung.

Status:
25jähriger Patient in ausreichend gutem EZ und KZ. Haut und sichtbare Schleimhäute mäßig gut durchblutet. Über sämtlichen Lungenpartien reines Vesikuläratmen bei sonorem Klopfschall. Herz gering linksdilatiert. Herztöne rein, Aktion regelmäßig, Blutdruck 12o/8o mm Hg. Weiche, gut eindrückbare Bauchdecken, Leber und Milz nicht palpabel vergrößert, Nierenlager beidseits frei. Blasenlager frei. Keine Oedeme. Reflexgeschehen intakt.

EKG:
Sinusrhythmus, Linkspositionstyp, ausgeprägte Erregungsausbreitungs- und Erregungsrückbildungsstörung.

Verlauf:
Bei dem Patienten wurde abhängig vom Hydratationszustand eine Infusionstherapie zur Forcierung der Diurese eingeleitet. Des weiteren wurde digitalisiert und antihypertensiv behandelt. Die Diurese von 17oo ml/die war bei der bestehenden Isosthenurie jedoch nicht ausreichend, um die harnpflichtigen Substanzen im Blut zu senken. Da ein weiterer Anstieg zu verzeichnen war, wurden drei komplikationslos verlaufende Peritonealdialysen durchgeführt. Am 11. 2. 1969 erfolgte die erste Intestinaldialyse. Nach weiteren zwei Peritonealdialysen wurde am 6. 3. 1969 die zweite Intestinaldialyse durchgeführt.

Laborwerte:

	1o.12.1968 (stat.Aufnahme)	1o.2.1969 (vor d.1.ID)	13.2.1969 (nach d.1.ID)
BSG	34/65	61/68	6o/11o
Protein	5,5	6,o	5,8
SGPT	16	4	
SGOT	15	6	
Xanthoprotein	33	68	65
Harnstoff-N	112	111	98
Kreatinin	14,7	18,8	19,5
Natrium	148	149	143
Kalium	5,5	6,3	5,6
Calcium	3,9	4,6	
Chlorid	1o7	112	1o2
Hb	12,4	8,7	8,6
Leukozyten	84oo	67oo	92oo

Dauermedikation:

3 x 1/8 mg Lanicor, 3 x 1 Adelphan.

Patient 2

H.N., Krankenbl.-Nr. 222/69, männlich, 39 Jahre

Dialyse-Nr. 2

Diagnose:

Chronische Glomerulonephritis

Niereninsuffizienz im Stadium der dekompensierten Retention

Renale Hypertonie

Renale Anaemie

Anamnese:
Im Kindesalter Diphtherie, 1936 Appendektomie. Im September 1967 klagte der Patient über Kopfschmerzen. Es wurden erstmals eine Proteinurie und Hypertonie festgestellt. Es erfolgte eine stationäre Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus. Im Anschluß daran Kuraufenthalt in Bad Wildungen. Wegen Zunahme der Beschwerden am 11. 2. 1969 stationäre Aufnahme in der Medizinischen Universitätsklinik Homburg/Saar.

Status:
39jähriger Patient in ausreichend gutem Allgemeinzustand. Blaß-fahles Hautkolorit. Über sämtlichen Lungenpartien reines Vesikuläratmen bei sonorem Klopfschall. Herz linksdilatiert, Herztöne rein. Blutdruck 215/12o mm Hg bei einer Frequenz von 72/min. Weiche Bauchdecken, Leber und Milz nicht palpabel vergrößert. Nierenlager und Blasenlager frei. Keine Oedeme. Reflexgeschehen intakt.

EKG:
Sinusrhythmus, Linkspositionstyp, unvollständiger Rechtsschenkelblock.

Verlauf:
Der Patient erhielt 2ooo ml Infusion in Abhängigkeit vom Serumionogramm sowie dem Hydratationszustand. Zusätzlich verabreichten wir Lasix, Antihypertensiva sowie Ampicillin. Eine ausreichende Diurese war nicht zu beobachten, so daß am 14. 2. 1969 die erste komplikationslos verlaufende Peritonealdialyse durchgeführt wurde. Wegen erneuter Zunahme der harnpflichtigen Substanzen erfolgte am 27. 2. 1969 eine Intestinaldialyse.

Laborwerte:

	11.2.1969 (stat.Aufnahme)	26.2.1969 (vor 1.ID)	3.3.1969 (nach 1.ID)
Protein	5,7	5,6	6,1
SGPT	6	12	12
SGOT	9	14	11
Xanthoprotein	66	122	128
Harnstoff-N	185	158	165
Kreatinin	17,1	2o,o	über 2o
Natrium	143	14o	14o
Kalium	4,2	5,1	6,1
Calcium	3,6	3,6	3,8
Chlorid	93	1oo	99
Stand.-Bicarbonat	19,2	2o,2	
PCO_2	25,5	33,5	
Akt. pH	7,42	7,38	
Akt. Bicarbonat	15,6	19,5	
Hb	6,9	9,o	6,8
Leukozyten	59oo	1o4oo	75oo

Dauermedikation:

1 x 1/4 mg Lanicor, 3 x 2 Adelphan, 3 x 1 Presinol, 3 x 1 Binotal 5oo, 3 x 2 Protovita.

Patient Nr. 3
W.R., Krankenbl.-Nr. 1548/68, männlich, 36 Jahre
Dialyse-Nr. 3, 5, 6

Diagnose:
Chronische extrakapilläre Glomerulonephritis;
Schrumpfnieren
Niereninsuffizienz im Stadium der dekompensierten
Retention
Renale Hypertonie
Renale Anaemie

Anamnese:
Im August 1968 wurden bei dem Patienten erstmals eine Hypertonie, Unterschenkeloedeme sowie eine Dyspnoe festgestellt. Im Herbst des gleichen Jahres erfolgte die erste stationäre Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus wegen Retention harnpflichtiger Substanzen. Am 3o. 11. 1968 erfolgte eine Verlegung zur Medizinischen Universitätsklinik Homburg.

Status:
36jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Blaß-fahles Hautkolorit. Gesicht gedunsen. Ruhedyspnoe, über beiden Lungenunterfeldern vereinzelt feuchte Nebengeräusche, sonst über allen Lungenpartien reines Vesikuläratmen bei sonorem Klopfschall. Herz linksverbreitert, Systolikum über sämtlichen Ostien. Blutdruck 16o/8o mm Hg bei einer Frequenz von 92/min.. Leber handbreit palpabel vergrößert, konsistenzvermehrt, gering druckempfindlich. Milz nicht palpabel vergrößert. Nieren- und Blasenlager beidseits frei. Keine Unterschenkeloedeme. Reflexgeschehen intakt.

EKG:
Sinusrhythmus, Mitteltyp, Innenschichtalteration.

Verlauf:
Nach zunächst konservativer Therapie mit Flüssigkeitszufuhr, Digitalisierung, Lasix, Antihypertensiva sowie Binotal mußten wegen Zunahme der Retention harnpflichtiger Substanzen sowie der rückläufigen Diurese, am 2o. 12. 1968 beginnend, 6 Peritonealdialysen durchgeführt werden. Der Verlauf dieser Peritonealdialysen war komplikationslos. Der Patient war bei relativem Wohlbefinden. Am 25. 2. 1969, am 4. 3. 1969 sowie am 6.3. 1969 erfolgten die drei Intestinaldialysen.

Laborwerte:

	3o.11.1968 (Stat.Aufnahme)	24.2.1969 (vor 1. ID)	27.2.1969 (nach 1. ID)
BSG	12o/142	135/14o	12o/154
Protein	7,5	8,2	7,9
SGPT	6	6	6
SGOT	1o	8	7
Xanthoprotein	65	62	59
Harnstoff-N	1o6	155	1o8
Kreatinin	1o,7	1o,8	11,8
Natrium	14o	14o	147
Kalium	4,2	5,o	5,5
Calcium	4,3		4,7
Chlorid	95	1o9	11o
Hb	8,5	11,4	1o,2
Leukozyten	81oo	67oo	137oo

Dauermedikation:
1 x 1/4 mg Lanicor, 3 x 1 Adelphan, 1 x 1 Beromycin (1 Mill.), 3 x 2 Protovita.

Patient Nr. 4
S.R., Krankenbl.-Nr. 457/67, männlich, 56 Jahre
Dialyse-Nr. 4

Diagnose:
Glomerulonephritische Schrumpfnieren beidseits
Niereninsuffizienz im Stadium der dekompensierten Retention
Renale Hypertonie
Renale Anaemie
Zustand nach Unterschenkelamputation rechts wegen Granatsplitterverletzung
Plasmocytom

Anamnese:
Keine Tonsillitiden, keine Polyarthritis. 1942 Amputation des rechten Unterschenkels. Wegen Schmerzen im Bereich des Amputationsstumpfes über mehrere Jahre hin Spalt-Tabletten-Abusus (17 kg Phenacetin). Seit August 1966 zunehmende Abgeschlagenheit, Müdigkeit, starke Kopfschmerzen. Anfang 1967 Schmerzen im rechten Nierenlager. Im April 1967 und 1968 stationäre Aufnahme im Coma uraemicum. Am 1o. 4. 1969 erneute stationäre Aufnahme in der Medizinischen Universitätsklinik Homburg wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Status:
56jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Blaß-fahles Hautkolorit, keine Exsikkose. Keine Einflußstauung, leichte Lippen- und Akrocyanose. Über beiden Lungenunterfeldern fein- bis mittelblasige Nebengeräusche, sonst über sämtlichen Lungenpartien reines Vesikuläratmen bei sonorem Klopfschall. Herz nicht dilatiert, Herztöne leise, rein, Blutdruck 18o/7o mm Hg bei einer Frequenz von 72/min.. Leber 2 Qf unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar, indolent. Milz nicht palpabel vergrößert. Nieren- und Blasenlager nicht druckempfindlich. Zustand nach Unterschenkelamputation rechts. Knöcheloedeme links. Reflexgeschehen intakt.

EKG:
Sinusrhythmus, Indifferenztyp, Zeichen vermehrter Linksbelastung.

Verlauf:
Unter entsprechender Flüssigkeitszufuhr,Digitalisierung war eine Diurese bis zu ca. 2ooo ml/die erreicht.
6 Tage nach der stationären Aufnahme erfolgte eine Intestinaldialyse.

Laborwerte:

	1o.4.1969 (stat.Aufnahme)	15.4.1969 (vor 1. ID)	17.4.1969 (nach 1. ID)
BSG	8o/118		
Protein	6,8	6,8	6,3
SGPT	25	4	7
SGOT	35	5	8
Xanthoprotein	65	39	
Harnstoff-N	74	89	121
Kreatinin	9,3	9,4	13,9
Natrium	144	142	144
Kalium	4,5	4,9	3,3
Calcium	3,o	2,9	
Chlorid	117	112	98
Standard-Bicarbonat		11,4	12,8
PCO_2		23	28
Akt. pH		7,22	7,22
Akt. Bicarbonat		9	11
Hb	8,7	1o,9	11
Leukozyten	36oo	55oo	81oo

Dauermedikation:

2 x 1/4 mg Lanicor, 2 x 1 g Binotal

Patient Nr. 5

L.H., Krankenbl.-Nr. 262/69, weiblich, 54 Jahre

Dialyse-Nr. 8

Diagnose:
Chronische Glomerulonephritis
Niereninsuffizienz im Stadium der dekompensierten Retention
Renale Hypertonie
Renale Anaemie

Anamnese:
Mit 1 Jahr Scharlach, sonst keine Kinderkrankheiten bekannt. Keine Tonsillitiden. 1961 Gallenoperation. 1952 wurde erstmals eine Hypertonie festgestellt, eine Nierenerkrankung habe zu diesem Zeitpunkt angeblich nicht bestanden. Im Dezember 1968 erstmals heftige Kreuzschmerzen, Inappetenz und Gewichtsabnahme. Die Patientin war in hausärztlicher Behandlung. Es wurde jetzt erstmals eine Retention der harnpflichtigen Substanzen festgestellt.

Status:
54jährige Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Blaß-fahles Hautkolorit, Turgor reduziert. Keine Oedeme. Über sämtlichen Lungenpartien reines Vesikuläratmen bei sonorem bis hypersonorem Klopfschall. Herz nicht verbreitert, Herztöne rein, Blutdruck 24o/14o mm Hg bei einer Frequenz von 88/min.. Abdomen unter Thoraxniveau, weiche, gut eindrückbare Bauchdecken, keine tumorverdächtigen Resistenzen, kein Druckschmerz. Leber und Milz nicht palpabel vergrößert, Nierenlager beidseits frei. Reflexstatus unauffällig.

EKG:
Sinusrhythmus, Mittelty p, Widerstandshypertrophie der linken Herzkammer.

Verlauf:

Am 4.4.1969 erfolgte die stationäre Aufnahme wegen zunehmender Verschlechterung. Die bereits eingeleitete Behandlung mit einem Digitalispräparat sowie die antihypertensive Therapie wurden beibehalten. Zusätzlich wurde eine Infusionsbehandlung durchgeführt. Im weiteren Verlauf kam es zu einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, so daß wir am 17. 4. 1969 eine Intestinaldialyse durchführten.

Laborwerte:

	2o.2.1969 (stat.Aufnahme)	16.4.1969 (vor 1.ID)	18.4.1969 (nach 1.ID)
BSG	4o/6o	14/33	25/85
Protein	6,3	5,6	6,4
SGPT	5	6	4
SGOT	1o	8	5
Xanthoprotein	41	63	55
Harnstoff-N	74	83	59
Kreatinin	4,5	6,1	6,1
Natrium	142	138	143
Kalium	3,2	3,7	4,3
Calcium	4,5		5,4
Chlorid	83	95	1o2
anorg.Phosphat	4,7	4,7	7,1

Dauermedikation:

2 x 1/8 mg Combetin, 2 x 2 Adelphan, 2 x 2 Presinol, 2 x 15 Tropfen Hydergin.

Patient Nr. 6
K.O., Krankenbl.-Nr. 136/68, männlich, 43 Jahre
Dialyse-Nr. 9, 1o, 11

Diagnose:
Chronische Pyelonephritis
Zustand nach Nierenbeckenplastik wegen subpelviner Ureterstenose
Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention
Renale Hypertonie

Anamnese:
Im Kindesalter gehäuft Otitis media. Seit 1944 wegen Kopfschmerzen Phenacetin-Abusus. 1952 Hepatitis. 1963 erstmals Hypertonus. 1964 stationäre Behandlung wegen einer Nephropathie. 1967 Nierenbeckenplastik in der Urologischen Universitätsklinik Homburg. 1968 stationäre Aufnahme in der Medizinischen Universitätsklinik Homburg wegen Schwindelgefühl, Atemnot bei Belastung, Brechreiz sowie Anschwellen der Unterschenkel insbesondere abends. 1969 erneute stationäre Aufnahme in der Medizinischen Universitätsklinik Homburg wegen der bestehenden Niereninsuffizienz.

Status:
43jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand, etwas benommen. Blaß-fahles Hautkolorit, keine Exsikkose. Über sämtlichen Lungenpartien reines Vesikuläratmen bei hypersonorem Klopfschall. Herz nicht dilatiert, frühsystolisches Decrescendogeräusch mit punctum maximum über Erb. Aktion regelmäßig, Blutdruck 14o/9o mm Hg bei einer Frequenz von 72/min.. Straffe

Bauchdecken, keine tumorverdächtigen Resistenzen. Leber 2 Qf palpabel, konsistenzvermehrt, druckempfindlich. Milz nicht palpabel vergrößert. Nieren- und Blasenlager frei. Reflexgeschehen intakt. Leichte praetibiale Oedeme beidseits.

EKG:
Sinusrhythmus, Frequenz 62/min., Linkspositionstyp, diffuse Erregungsrückbildungsstörung, vermehrte Linksbelastung.

Verlauf:
Die bereits ambulant eingeleitete Therapie mit Lanicor wurde weitergeführt. Zusätzlich erhielt der Patient nach der stationären Aufnahme eine Infusionsbehandlung mit Laevulose und Elomel RS. Wegen eines Harnwegsinfektes wurde Cephalotin verabreicht.

Am 15. 4. 1969, 6 Tage nach der stationären Aufnahme, erfolgte die erste Intestinaldialyse. Am 28. 4. 1969 wurde der Patient beschwerdefrei entlassen. Am 3. 3. 197o erneute Aufnahme zur zweiten und dritten Intestinaldialyse. Der Patient wurde am 6. 3. 197o nach komplikationslosem Verlauf entlassen.

Laborwerte:

	11.4.1969 (stat.Aufnahme)	15.4.1969 (vor 1. ID)	16.4.1969 (nach 1. ID)
BSG	43/7o		
Protein	6,3	6,3	6,6
SGPT	1o	7	8
SGOT	12,5	6	6
Xanthoprotein	55	39	54
Harnstoff-N	43	5o	24
Kreatinin	3,1	3,2	3,4
Natrium	14o	135	147
Kalium	3,6	3,9	4,o
Calcium	2,9	3,o	3,8
Chlorid	1o9	1o3	1o9
anorg.Phosphat	4,7	4,4	5,2
Standard-Bicarbonat		17,2	12,8
PCO_2		34	25
Akt. pH		7,3o	7,24
Akt.Bicarbonat		16	1o,3

4.4.3. Methode der Intestinaldialyse

Zur Vorbereitung der Intestinaldialyse erhält der Patient am Vorabend einen Reinigungseinlauf. Bis zum Beginn der Dialysebehandlung am folgenden Morgen wird lediglich eine flüssige Kost gestattet. Es erweist sich als günstig, 2 Stunden vor der Intestinaldialyse einen zweiten Reinigungseinlauf durchzuführen, da eine voll-

ständige Reinigung des Colons dringend erforderlich ist, um die Passage der Dialysier-Spüllösungsflüssigkeit nicht zu behindern. Vor Beginn werden 1o mg Valium(R) sowie 2o mg Buscopan(R) i.m. injiziert. Routinemäßig wird auch im Rahmen einer eingehenden klinischen Untersuchung das Körpergewicht bestimmt, Blut zur Durchführung der laborchemischen Werte entnommen und ein EKG geschrieben. Eine Duodenalknopfsonde wird nasal nach Rachenanaesthesie mit Xylocain(R)-Spray unter Röntgenkontrolle eingeführt. Ein dickes Darmrohr von etwa einem Meter Länge wird ca. 15 cm in das Rectum vorgeschoben und an der äußeren Glutealpartie mit Pflaster fixiert. Das Darmrohr wird über einen Verlängerungsschlauch einem 5-Liter-Auslaufgefäß zugeführt. Die Duodenalknopfsonde wird an das zuführende Schlauchsystem des halbautomatisch arbeitenden Dialyse-Gerätes, den Peritocomb II (Firma Dr. Fresenius KG Bad Homburg) angeschlossen. Durch eine Schraubklemme geregelt, können dem Patienten bis maximal 5 Liter pro Stunde der körperwarmen Dialysierlösung in das Duodenum instilliert werden. Nach anfänglich noch mit Stuhl verunreinigter Flüssigkeit fließt die Dialysierlösung während der 4-12stündigen Behandlungsdauer ziemlich klar und in peristaltisch bedingten Portionen aus dem Darmrohr in das Sammelgefäß

ab. Während der gesamten Behandlungsdauer wird zunächst halbstündlich, später stündlich Blutdruck, Puls und Temperatur kontrolliert. Die genaue Registrierung des Verhältnisses von instillierter zu ausgelaufener Dialysierlösung ergibt eine Flüssigkeitsbilanz, die über mögliche Wassereinlagerungen oder überschießende Wasserelimination Auskunft gibt. Jeweils nach dem Auslauf von 5 Litern werden 2o ccm der perfundierten Dialysierlösung zur laborchemischen Untersuchung entnommen. Am Ende einer jeden Intestinaldialyse erfolgt wie zu Beginn eine eingehende klinische Untersuchung, das Schreiben eines EKG's, eine Blutentnahme für Laboratoriumsuntersuchungen sowie eine Gewichtskontrolle. Die Duodenalsonde und das Darmrohr werden entfernt.

4.4.4. Peritocomb

Um den Ablauf einer Dialyse - sei es nun eine Peritonealdialyse oder wie in unserem Falle eine modifiziert angewandte Intestinaldialyse - wartungsfrei zu gestalten, wurde ein halbautomatisch arbeitendes und betriebssicheres Dialyse-Gerät unter dem Namen Peritocomb II nach STREICHER in Zusammenarbeit mit der Nephrologischen Abteilung des Katharinenhospitals in Stuttgart

entwickelt. Die Arbeitsweise dieses Gerätes ist einfach und somit weitgehend komplikationslos. Einlauf und Auslauf der Dialysierlösung erfolgen allein durch ein hydrostatisches Gefälle.

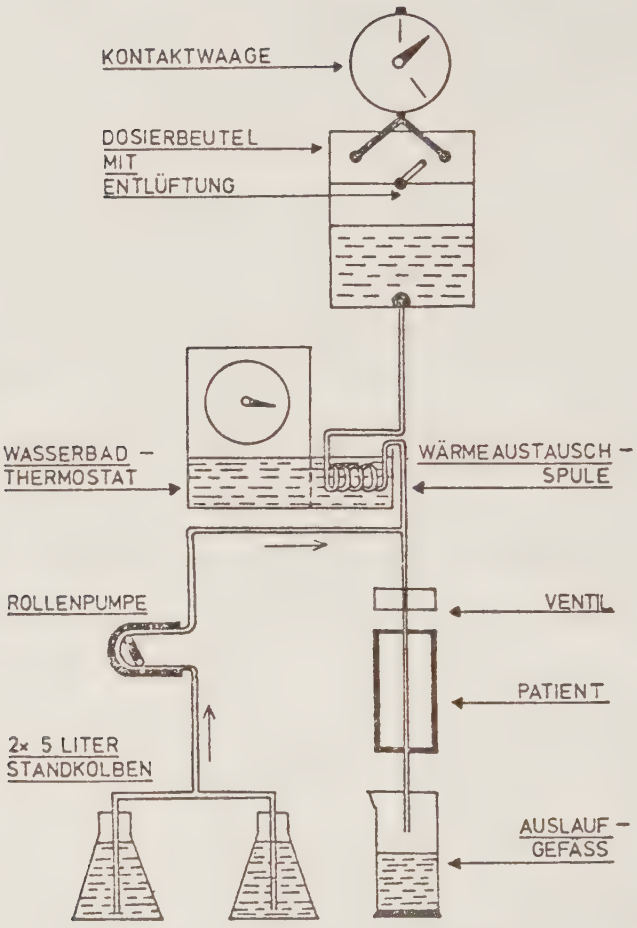

Abb. 1: Schematische Darstellung des Peritocombs II (nach STREICHER)

4.4.5. Labormethoden

4.4.5.1. Blutuntersuchungen im Zentrallabor

Im Rahmen der routinemäßigen Untersuchungen wurden im Auto-Analyzer der Firma TECHNIKON Protein, Harnstoff-N, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid und Calcium bestimmt. Die Haemoglobin- und Haematokrit-Bestimmung wurde im Coultercounter Modell S durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden jeweils vor und nach den Dialysen vorgenommen.

4.4.5.2. Eigene Laboruntersuchungen am Dialysat

Harnstoff-N-Bestimmung:

Die Harnstoff-N-Bestimmung wird nach der Berthelot-Reaktion durchgeführt. Wir verwendeten dazu den Reagenziensatz der Firma MERCK, Darmstadt, sowie das Photometer Eppendorf mit der thermostatisierbaren Küvette.

Kreatinin:

Da bei den Serum-Kreatinin-Untersuchungen im Auto-Analyzer kein wesentlicher bzw. kein Abfall des Kreatinin-

wertes zu verzeichnen war, haben wir für das Dialysat, in dem nur eine geringe Kreatininmenge zu erwarten war, eine spezifische Bestimmungsmethode für das "wahre" endogene Kreatinin angewandt. Die sogenannten unspezifischen Methoden erfassen auch die Nichtkreatininchromogene und ergeben deshalb höhere Kreatininwerte als die spezifischen Methoden (53). Wir wendeten nach OWEN und Mitarbeiter (45) eine Methode an, bei der das "wahre" Kreatinin durch Adsorption an Lloyds-Reagens bestimmt wird. Das Kreatinin wird hierbei im Photometer Eppendorf bestimmt, wobei die Jaffe'sche Farbreaktion von Kreatinin und Natriumpikrat zugrunde liegt. Um die Genauigkeit dieser Kreatininbestimmung zu gewährleisten, haben wir diese Methode wie folgt geeicht:

Zu jeweils 2o ml Serum mit einer Kreatinin-Konzentration von o,82 mg/1oo ml haben wir definierte Mengen (o,5 ml, 1,o ml, 2,o ml) einer Kreatinin-Standard-Lösung (1,5 mg/1oo ml) zugesetzt. Die errechneten Sollwerte für die Konzentrationen betrugen 4,46 mg/1oo ml, 8,oo mg/1oo ml, 14,38 mg/1oo ml. Die spektrophotometrisch bestimmten Werte der drei Proben betrugen 4,46 mg/1oo ml, 8,oo mg/1oo ml, 14,3 mg/1oo ml. Zusätzlich prüften wir die Methode gegen ein Testserum Seronorm der Firma NYEGAARD & Co., AS-Oslo mit einer definierten Kreatininmenge von 1,36 mg/1oo ml. Auch hier ergab die aus der Extinktion berechnete Konzentration einen identischen Wert von 1,36 mg/1oo ml. Die berechneten Sollwerte und die gemessenen Analysenwerte

entsprechen sich. Die ermittelten Extinktionswerte auf Millimeter-Papier gegen die Konzentration aufgetragen, ergeben eine Gerade, die durch den Nullpunkt verläuft. Damit genügt diese Kreatininbestimmungsmethode durch Adsorption an Lloyds-Reagens, dem Lambert-Beer'schen Gesetz und gewährleistet die geforderte Genauigkeit (Abb. 2).

5. ERGEBNISSE DER INTESTINALDIALYSE

5.1. Zusammenfassung der Verlaufsbeobachtung

EKG:

Bei den Elektrokardiogrammen zu Beginn und am Ende der Intestinaldialysen wurden keine Veränderungen im Herzstromkurvenverlauf beobachtet.

Blutdruckverhalten:

Während 9 Intestinaldialysen wurden keine Schwankungen des Blutdruckes registriert. Gegen Ende der Intestinaldialyse 4 kam es bei dem Patienten zu massivem Erbrechen der Dialyse-Spüllösung, zu Schweißausbruch, einem Blutdruckabfall von 2oo/11o mm Hg auf 13o/8o mm Hg sowie zu einem Pulsanstieg von 8o/min. auf 1oo/min.. Im Verlauf der Intestinaldialyse 7 beobachteten wir 5 Stunden nach Dialysebeginn einen Blutdruckabfall von

14o/1oo mm Hg auf 11o/75 mm Hg für ca. 2 Stunden. Entsprechend war eine leichte Zunahme der Herzfrequenz während der gleichen Zeit von 65/min. auf 82/min. zu verzeichnen. Seitens des klinischen Befundes ergaben sich in dieser Zeit keine weiteren Auffälligkeiten, insbesondere war der Patient subjektiv völlig beschwerdefrei.

Temperaturverhalten:

Signifikante Schwankungen in der Temperaturkurve sämtlicher Intestinaldialysen wurden nicht beobachtet.

Flüssigkeitsbilanz:

Die Flüssigkeitsbilanz läßt sich aus folgenden Parametern berechnen (Tab. 2, Abb. 3):

Zufuhr:

Instilliertes Volumen der Dialysier-Spüllösung

Infusionen

Ausfuhr:

Aufgefangenes Dialysat, Harnmenge, erbrochene Flüssigkeit, Perspiratio insensibilis

Bei 8 von 9 Cyclamatdialysen ergab sich in der Flüssigkeitsbilanz und auf Grund der Gewichtskontrollen ein leichter Wasserentzug. Klinisch war eine Dehydrierung an

einem Turgorverlust nicht nachweisbar. Die enterosorbierte Flüssigkeit lag zwischen 5oo ml und 31oo ml. Bei Intestinaldialyse 4 war ein Dialysatverlust von 44oo ml aufgetreten, davon sind 213o ml durch das Erbrechen verursacht. Durch die massive Transpiratio sensibilis sowie Restmengen der Dialysierlösung im Darm sind die 227o ml zu erklären. Nach 8 Stunden wurde die Dialyse wegen des Blutdruckabfalles abgebrochen. Hinsichtlich der Volumina können wir also bestätigen, daß es bei 8 Cyclamatdialysen zu keiner Wasseraufnahme durch den Patienten kam, im Gegenteil traten gewisse Wasserverluste ein, die abhängig von dem ursprünglichen Hydratationszustand sowie dem Verhalten der Serumelektrolyte ersetzt werden mußten. Die vergleichsweise durchgeführten Dialysen mit Elomel Salvia(R) und Peritosteril I(R) ergaben hinsichtlich der Flüssigkeitsbilanz folgende Befunde:

Erwartungsgemäß kam es bei der Intestinaldialyse 1o, die mit der handelsüblichen isotonen Elektrolytlösung Elomel Salvia(R) durchgeführt wurde, zu einer erheblichen Wasser- und Natriumresorption von 28oo ml bei einer perfundierten Menge von 9ooo ml. Bei Verwendung von 11 ooo ml einer handelsüblichen Peritonealdialyselösung Peritosteril I(R), die bei einer Gesamtosmolarität von 371 mosmol/l 15 g Sorbit enthält, betrug die

Wasseraufnahme nur 1400 ml.

Gewichtsverhalten:

Korrespondierend zu dem leichten Wasserentzug war bei 8 Cyclamatdialysen, die zu Ende geführt wurden, eine Gewichtsabnahme von 700 bis 3500 g zu beobachten. Entsprechend fanden wir bei der Elomel Salvia(R)-Intestinaldialyse eine Gewichtszunahme von 1500 g und bei der Peritosteril I(R)-Intestinaldialyse von 500 g (Tab. 3, Abb. 4).

Aus der Korrelation der Gewichtsbilanz und der Gesamtflüssigkeitsbilanz unter Berücksichtigung von Harnmengen, Erbrochenem und Infusionen errechnet sich eine Perspiratio insensibilis bzw. sensibilis, die in Abhängigkeit von der Dialysedauer, der Raumtemperatur, der Luftfeuchtigkeit u.a. bei 10 Dialysen zwischen 250 ml und 1450 ml liegt.

Allgemeinzustand:

Die eingehende klinische Untersuchung nach Beendigung der 11 Intestinaldialysen ergab bei keinem der Patienten eine Änderung gegenüber der Voruntersuchung.

5.2. Laboratoriumsergebnisse

5.2.1. Serumuntersuchungen

Protein:

Bei 9 von 11 Intestinaldialysen stieg das Serumprotein leicht an, bei einer Intestinaldialyse blieb der Wert konstant und nur in einem Falle wurde ein Absinken um o,3 g/1oo ml nachgewiesen (Tab. 4).

Harnstoff-N:

Sämtliche Intestinaldialysen zeigten einen Abfall der Serum-Harnstoff-N-Werte. Die Abnahme schwankte in Abhängigkeit von der Serumausgangskonzentration und der Perfusionsmenge zwischen 1o mg/1oo ml und 54 mg/1oo ml, das entspricht einem Abfall der Serum-Harnstoff-N-Konzentration von 13,5 bis 5o % (Tab. 4, Abb. 5).

Kreatinin:

Ein wesentliches Absinken des Serumkreatinins wurde bei keiner Intestinaldialyse beobachtet. Es kam vielmehr bei den Cyclamatdialysen zu einer leichten Konzentrationserhöhung (Tab. 4, Abb. 6).

Natrium:

Die Serum-Natrium-Konzentration verhält sich bei den Intestinaldialysen unterschiedlich. Bei 8 von 11 In-

testinaldialysen war ein minimaler Anstieg des Serum-Natriums nachzuweisen. In 3 Fällen wurde eine leichte Senkung registriert (Tab. 4, Abb. 7).

Kalium:

Ein einheitliches Verhalten der Kaliumwerte ergab sich nicht. Die Konzentrationsänderungen schwankten zwischen einer Zunahme von o,7 mÄq/L und einer Senkung von 1,2 mÄq/L (Tab. 4, Abb. 7).

Calcium und Chlorid:

Bei den Serum-Calcium- und -Chlorid-Untersuchungen war keine signifikante Änderung eingetreten (Tab. 4, Abb.7).

Transaminasen:

Bei den Transaminase-Langzeitkontrollen waren keine gesteigerten Enzymaktivitäten zu beobachten (Tab. 5).

5.2.2. Untersuchungen von Haemoglobin und Haematokrit

Bei der überwiegenden Anzahl der Fälle war ein Anstieg der Werte von Haemoglobin und Haematokrit zu verzeichnen (Tab. 6). Dieses Verhalten wäre möglicherweise als Haemokonzentration auf Grund der Dehydratation zu deuten.

5.2.3. Dialysatuntersuchungen

Elimination von Harnstoff und Kreatinin

Bei 3 Cyclamatdialysen (ID 4, ID 8, ID 9) wurden Harnstoff-N und Kreatinin im Perfusat bestimmt. Die Elimination für Harnstoff-N lag bei ca. 1 g/Stunde (Abb. 8, Tab. 7 - 9). Die Kreatininwerte schwankten zwischen 25 und 4o mg/Stunde (Abb. 9, Tab. 1o - 12). Aus Abbildung 8 ist zu ersehen, daß der Anstieg der Kurven, also die Harnstoff-N-Elimination pro Zeiteinheit während der Behandlungsdauer annähernd konstant bleibt. Für Kreatinin weichen die Kurven, d.h. die eliminierten Mengen etwas ab (Abb. 9). Bei der Elomel Salvia$^{(R)}$-Intestinaldialyse (ID 1o) und der Peritosteril-I-Intestinaldialyse (ID 11) betrug die Harnstoff-N-Elimination zwischen o,52 g/Stunde und o,57 g/Stunde (Abb. 1o, Tab. 13, 14). Die Kreatininelimination lag um 22 mg/Stunde (Abb. 11, Tab. 15, 16).

Für diese 5 Intestinaldialysen berechnen wir Harnstoff-N-Dialysancen zwischen 25,8 und 56,7 ml/min. und Kreatinin-Dialysancen zwischen 7,o und 2o,3 ml/min. (Tab. 17).

6. ERÖRTERUNG

6.1. Kritische Stellungnahme zu den eigenen Ergebnissen

Unsere Intestinaldialysen beruhen auf den tierexperimentellen Untersuchungen von VOGEL (68, 69, 7o) mit Cyclamat. Hinsichtlich der Wasserbilanz wurde seine Premisse bei unseren Ergebnissen bestätigt. Bei 8 von 9 Dialysen wurde keine Dialyse-Spülflüssigkeit retiniert, es war vielemehr ein leichter Wasserentzug zu beobachten, der auf Enterosorption von Plasmawasser und Extrazellulärflüssigkeit zurückzuführen ist. Korrespondierend fand sich eine geringe Gewichtsabnahme sowie bei der überwiegenden Zahl der Patienten ein Anstieg von Haemoglobin und Haematokrit. Die Intestinaldialyse 4 wurde frühzeitig unterbrochen. Bei dem Patienten waren nach einem Rückstau der Spüllösung im Darm Erbrechen sowie eine Kollapsneigung aufgetreten.

Die vergleichsweise durchgeführten Intestinaldialysen mit der handelsüblichen isotonen Elomel-Salvia$^{(R)}$- und Peritosteril I$^{(R)}$-Spüllösung zeigten hinsichtlich der Flüssigkeitsbilanzen unterschiedliches Verhalten. Während es bei der Verwendung der isotonen Elektrolytlösung erwartungsgemäß zu einer erheblichen Natrium- und Wasserresorption von fast 3o % der perfundierten

Menge kam, betrug diese bei der handelsüblichen Peritosteril I(R)-Spüllösung nur um 8 %. Diese Ergebnisse zeigen, daß sich eine unerwünschte Wasseraufnahme nicht nur durch Verwendung eines relativ großen und schwer resorbierbaren Anions gemäß der VOGEL'schen Modifikation der Intestinaldialyse verhüten läßt. Ein gleicher Effekt tritt erwartungsgemäß auch dann ein, wenn man zur Intestinaldialyse eine mehr oder minder hyperosmolare Lösung verwendet, wie sie bei der Peritonealdialyse gebräuchlich ist.

Die harnpflichtigen Substanzen sind die bestimmbaren Indikatoren, die über den Schweregrad der Niereninsuffizienz aussagen. Daher haben die Eliminationsraten von Serum-Harnstoff-N und Kreatinin Bedeutung für die Effektivität des Dialyseverfahrens. Aus dem Dialysatvolumen pro Zeiteinheit, der Serumausgangskonzentration und der Konzentration in der Dialysierlösung lassen sich die Dialysancen von Harnstoff-N und Kreatinin berechnen. Die Dialysance stellt eine Leistungsberechnung von Dialysatoren dar. Bei der Bewertung der Dialysance muß berücksichtigt werden, daß sie in Abhängigkeit von spezifischen Eigenschaften des Dialysators verschieden ist. Dies gilt insbesondere für die lebende Membran, wie z.B. die Darmwand. So ist verständlich, daß die Harnstoff-N-Dialysancen zwischen 25,8 und 56,7 ml/min. und die

Kreatinin-Dialysancen zwischen 7 und 2o,3 ml/min. schwanken. Die Harnstoff-N-Elimination der Cyclamatdialysen, die größenmäßig etwa 1 g/Stunde beträgt, führte zu einem Absinken der Serumkonzentration. Wegen der relativ höher liegenden Produktionsrate für Kreatinin ist es verständlich, daß die Kreatinin-Elimination von 25 - 4o mg/Stunde ein Ansteigen der Serum-Kreatinin-Konzentration nicht verhinderte.

Da bei Intestinaldialyse 1o (Elomel Salvia$^{(R)}$) und Intestinaldialyse 11 (Peritosteril I$^{(R)}$) mit einer mehr oder minder großen Wasserresorption seitens des Patienten zu rechnen war, wurde das Dialysatvolumen gering gehalten. Aus diesem Grunde liegen die Dialysance-Werte für Harnstoff und Kreatinin niedriger.

Insgesamt beträgt die Harnstoff-N-Elimination bei der Intestinaldialyse im Mittel um 6o % der bei Konzentrationsausgleich im Dialysat maximal eliminierbaren Menge. Für Kreatinin liegt dieser Prozentsatz nur um 2o %. Dies steht im Widerspruch zu den tierexperimentellen Ergebnissen, die VOGEL an isolierten Dünn- und Dickdarmschlingen von Ratten gewonnen hat und bei denen es zumindest für Harnstoff-N während der Versuchsdauer von 1o - 6o Minuten bei einem Instillationsvolumen von

1 - 3 ml zu einem völligen Konzentrationsausgleich zwischen Blutserum und Dialysier-Spülflüssigkeit gekommen war.

Bei der im Verhältnis zum Peritoneum um 3 Zehnerpotenzen größeren Oberfläche des Darmes wäre eine wesentlich bessere Eliminationsrate zu erwarten, vorausgesetzt, daß der Darm wenigstens zu einem gewissen Grad als semipermeable Membran mit einer ausreichend großen Zahl hypothetischer Membranporen anzusehen ist. Zusätzlich zu dem passiven, durch Diffusion bei entsprechendem Konzentrationsgefälle bedingten Stofftransport verfügt der Darm in seinen verschiedenen Abschnitten aber auch über unterschiedliche aktive Transportmechanismen. Als deren Resultate können Nettotransporte von Substanzen nach beiden Richtungen, in die Blutbahn oder ins Darmlumen hinein zustande kommen. Es ist somit denkbar, daß in den oberen Abschnitten passiv Harnstoff- und Kreatininmoleküle in das Perfusat eintreten, in tieferen Darmabschnitten ein Teil jedoch wieder aktiv rückresorbiert wird. Unter dieser Arbeitshypothese wollten wir die Effektivität der Intestinaldialyse hinsichtlich der Elimination harnpflichtiger Substanzen dadurch steigern, daß dem Perfusat Aktivkohle zugesetzt werden sollte (6o). Diese soll die ins Perfusat eingetretenen

harnpflichtigen Substanzen adsorbieren und somit eine Rückresorption weitgehend verhindern. Allerdings ergaben sich schon bei ersten Modellversuchen unüberwindbare technische Schwierigkeiten. Die der Spüllösung zugesetzte Aktivkohle sammelte sich bei dem von uns gewählten Instillationsverfahren mit dem Peritocomb vor den Rollenpumpen an. Die Frage einer Verbesserungsmöglichkeit der modifizierten Intestinaldialyse durch gleichzeitige Kohle-Adsorption bleibt also noch offen.

6.2. Vergleich der Intestinaldialyse mit der Haemodialyse und der Peritonealdialyse

6.2.1. Effektivität

Während bei der Haemodialyse die Harnstoff-N-Dialysance je nach Dialysatormodell zwischen 11o und 18o ml/min. liegt (66), beträgt die Harnstoff-N-Dialysance bei der Peritonealdialyse unter standardisierten Bedingungen bei einem Durchfluß von 2,5 Liter Dialysat pro Stunde 2o ml/min. (31). Für 5 Intestinaldialysen errechneten wir Dialysance-Werte um 3o - 55 ml/min.. Dabei ist zu berücksichtigen, daß man bei natürlichen körpereigenen Membranen nicht mit konstanten Dialysebedingungen rechnen kann. Außerdem lag die Perfusatmenge zwischen

2 - 4 Liter pro Stunde. Peritonealdialyse und Intestinaldialyse sind bezüglich der Dialysancen für Harnstoff-N durchaus vergleichbare Methoden. Um die Effektivität der Haemodialyse annähernd zu erreichen, muß die Dialysedauer der Intestinaldialyse verlängert werden. Bei der Peritonealdialyse wird bereits nach diesem Prinzip verfahren.

Durch unser Dialyseverfahren sind die Kreatininwerte weniger zu beeinflussen. Bei 4 Intestinaldialysen lagen die Dialysance-Werte zwischen 7 und 9,5 ml/min. Nur bei einer Intestinaldialyse erreichte die Dialysance einen Wert von 2o ml/min. bei einem für unsere Methode maximalen Dialysierlösungs-Durchfluß von 75 ml/min..

6.2.2. Klinische Erfahrungen mit der Intestinaldialyse

Der wesentliche Vorteil der Intestinaldialyse gegenüber der Haemodialyse und der Peritonealdialyse besteht in dem konservativen, nicht traumatisierenden Verfahren. Diese Methode ist risikolos und erfordert keine Sterilität. Da diese Methode weder durch Shunt noch Katheter-Komplikationen limitiert ist, wäre die Intestinaldialyse über einen längeren Zeitraum durchführbar, falls keine sonstigen Komplikationen auftreten. Wegen der zu ge-

ringen Kreatinin-Elimination haben wir jedoch bei dieser Versuchsreihe von der Langzeittherapie mit der Intestinaldialyse abgesehen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Intestinaldialyse somit nicht als gleichwertiges Verfahren zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz im Vergleich zur Haemodialyse und Peritonealdialyse anzusehen.

6.3. Modifizierte Intestinaldialyse im Vergleich mit den Literatur-Ergebnissen

Bei der Auswahl der Patienten für die Cyclamat-Intestinaldialyse haben wir den Allgemeinzustand sowie den Grad der Retention harnpflichtiger Substanzen berücksichtigt. Da es sich um unsere erste klinische Erprobung einer Intestinaldialyse mit Cyclamat handelte, wurde sie nicht bei Risiko-Patienten durchgeführt.

Nach Abschluß unserer Intestinaldialysen läßt sich in Übereinstimmung mit HENNEMANN und VOGEL (25, 71) sagen, daß es sich dabei um ein klinisch weitgehend risikoloses, den Patienten wenig belastendes Verfahren handelt, das keines großen apparativen Aufwandes bedarf. Die in der Literatur beschriebenen Dialyseverfahren über

natürliche körpereigene Membranen ohne künstlichen Zugang zum Dialysier-Spüllösungsraum (Dickdarmspülungen, Magendialysen, Intestinaldialysen) zeigten übereinstimmend ein Absinken des Harnstoffs. Im Gegensatz zu unserer Versuchsreihe wurden auch Intestinaldialysen bei Risiko-Patienten durchgeführt. So berichten z.B. VERMOOTEN (67) und SCHLOERB (54), daß Patienten einige Stunden nach Dialysebeginn aus dem Coma uraemicum wieder erwacht seien. Auffallend sind auch die Ergebnisse von TEUBNER (64), KELLY (3o), FREY (17), SCHLOERB (56), die eine Intestinaldialyse bei akutem Nierenversagen erfolgreich anwandten, wobei über den Schweregrad der Niereninsuffizienz und die uraemische Intoxikation meist nur unzureichende Angaben gemacht wurden.

Die in der Literatur beschriebenen Intestinaldialysen differieren hinsichtlich der Zusammensetzung der Spüllösung, der Volumina sowie der Dialysedauer. Deshalb ist ein exakter Vergleich der Eliminationsraten nicht möglich. Es ist lediglich zu sagen, daß bei unserer modifizierten Intestinaldialyse im Vergleich mit der Literatur übereinstimmend ein Absinken des Serum-Harnstoffes zu beobachten ist.

Nach unseren Erfahrungen wäre die Intestinaldialyse

mit Cyclamat ein risikoloses Verfahren zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz, falls auch die Kreatinin-Elimination gesteigert werden könnte.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden die in der Klinik gebräuchlichen Dialyseverfahren zur Behandlung niereninsuffizienter Patienten, die Haemodialyse und die Peritonealdialyse mit ihren Komplikationen beschrieben.

In der Folge werden anhand der Literatur die verschiedenen Dialyseverfahren unter Nutzung des Gastro-Intestinal-Traktes als Dialysiermembran erörtert.

Basierend auf den theoretischen und tierexperimentellen Grundlagenforschungen von VOGEL haben wir Intestinaldialysen mit einer neuen Spülflüssigkeit, der Natrium-Cyclohexansulfamat zugesetzt war, durchgeführt. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Cyclamates sowie das Verhalten im Stoffwechsel werden eingehend beschrieben. Insbesondere wird zur Frage der Toxizität und der cancerogenen Wirkung Stellung genommen. Danach ist das Natrium-Cyclamat als ein

inerter Stoff anzusehen, der zur Intestinaldialyse verwendet werden kann.

Die Durchführung einer modifizierten Intestinaldialyse mit dem Peritocomb wird beschrieben. Das Verfahren erweist sich als risikolos und den Patienten wenig belastend. Hinsichtlich der Effektivität lassen sich für den Harnstoff-Stickstoff ähnliche Eliminationsraten erzielen wie bei der Peritonealdialyse. Eine wesentliche Beeinflussung der Serumkreatininkonzentrationen ist jedoch nicht beobachtet worden. Ob eine Änderung der Anwendungstechnik, wie z.B. eine Verlängerung der Behandlungsdauer, eine Vergrößerung des Dialysatvolumens oder einer Adsorption an Carbo medicinalis diesem entscheidenden Mangel abhelfen kann, bleibt noch offen. Die Flüssigkeitsbilanzen bestätigen die tierexperimentellen Untersuchungen von VOGEL. Die vergleichsweise durchgeführte Intestinaldialyse mit Peritosteril I$^{(R)}$ zeigte, daß der gleiche Effekt aber auch einfacher durch Zusatz von Sorbit erzielt werden kann.

8. ANHANG

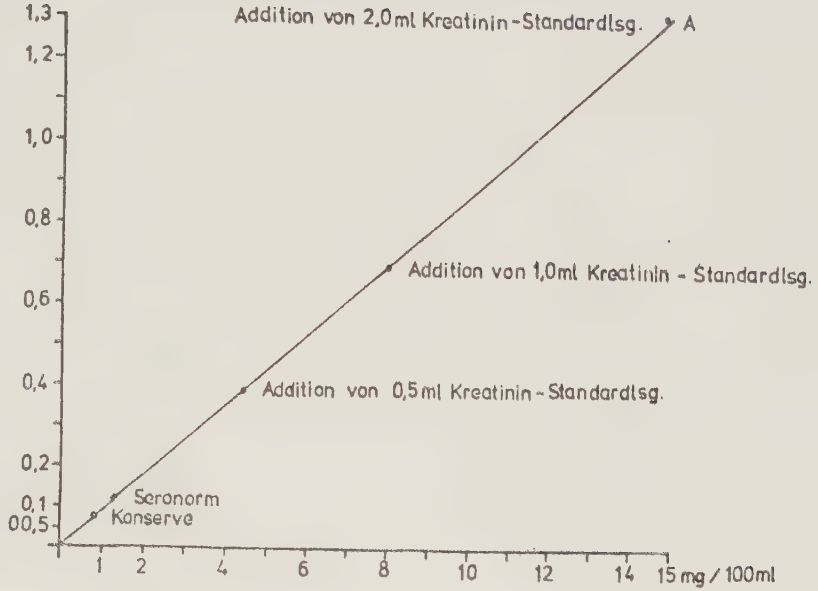

Abb. 2: Eichung der spektrophotometrischen Methode zur Kreatinin-Bestimmung

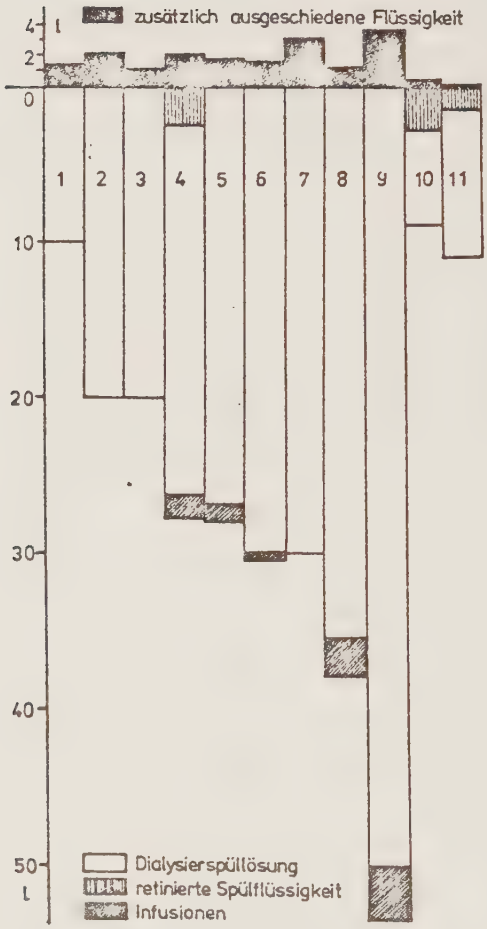

Abb. 3: Flüssigkeitsbilanz

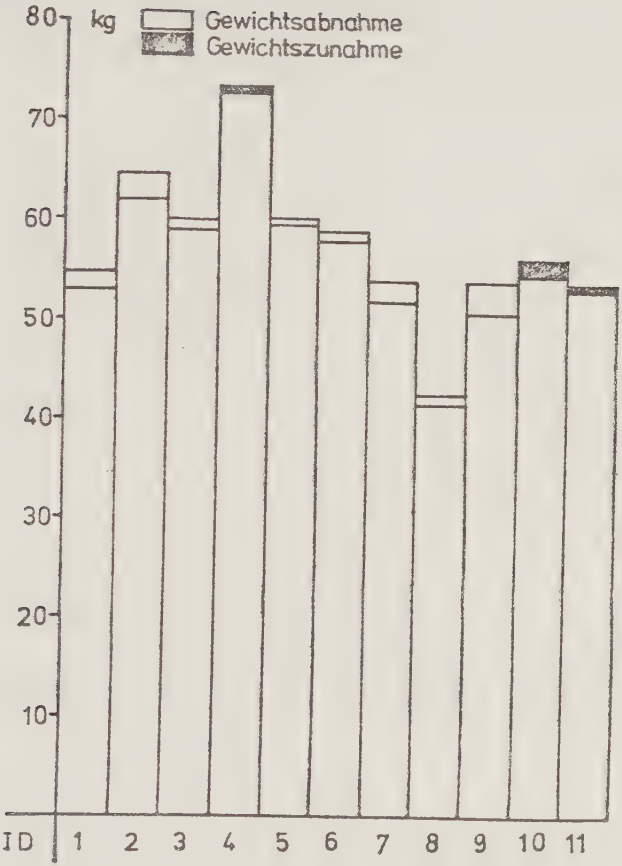

Abb. 4: Gewichtsveränderungen bei 11 Intestinal-dialysen

Abb. 5: Serumharnstoff-N vor und nach den Intestinaldialysen

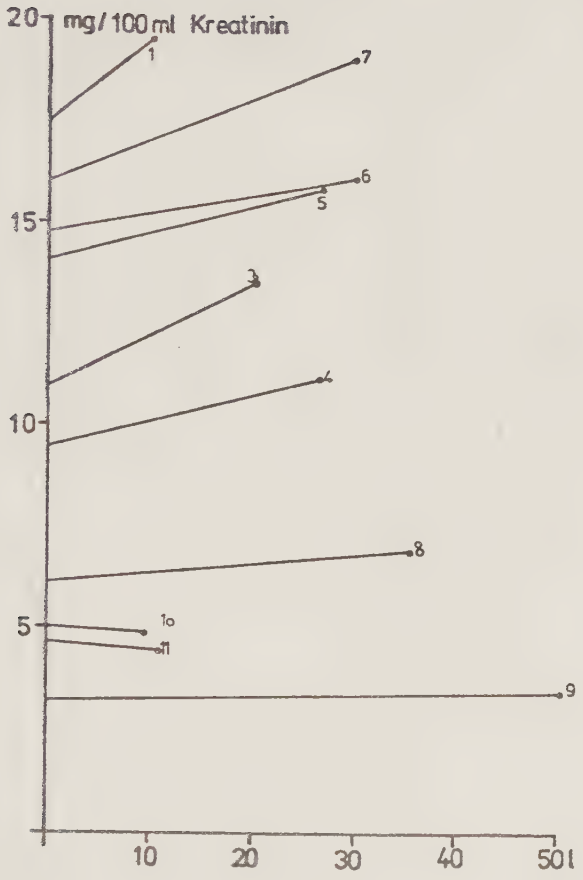

Abb. 6: Serumkreatinin vor und nach den Intestinal-dialysen

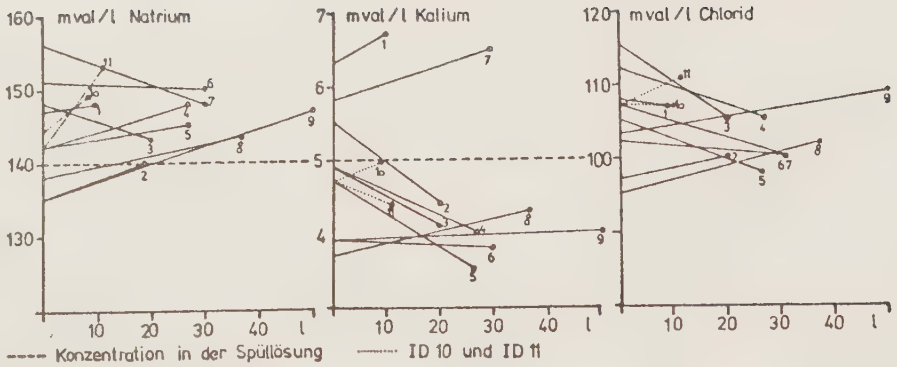

Abb. 7: Serumelektrolyte vor und nach den Intestinaldialysen

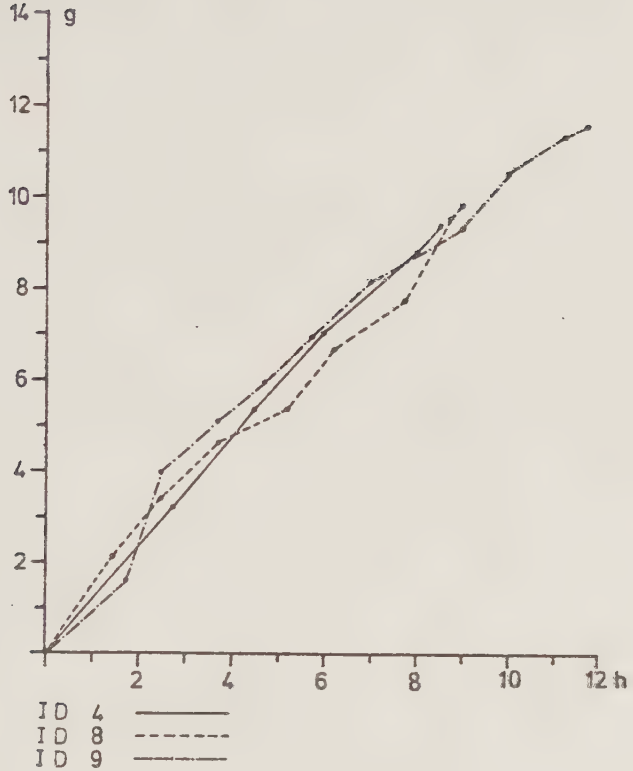

Abb. 8: Harnstoff-N-Elimination durch die Cyclamat-Intestinaldialysen

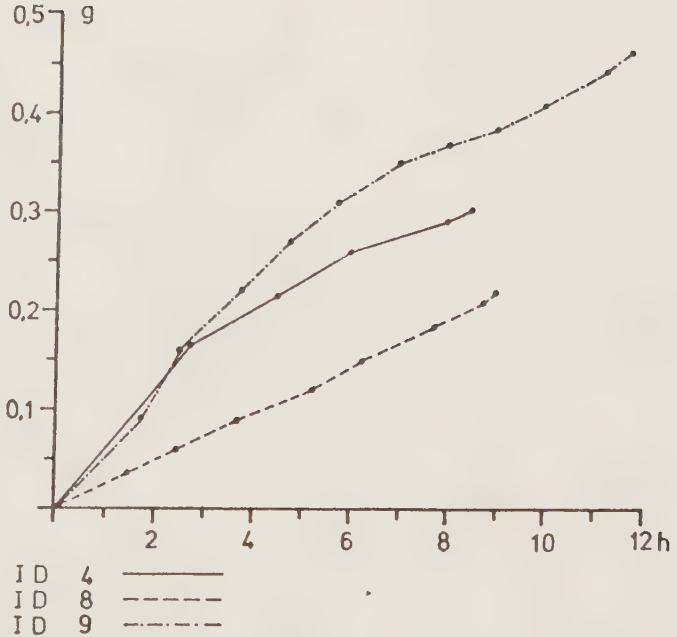

Abb. 9: Kreatinin-Elimination durch die Intestinaldialysen

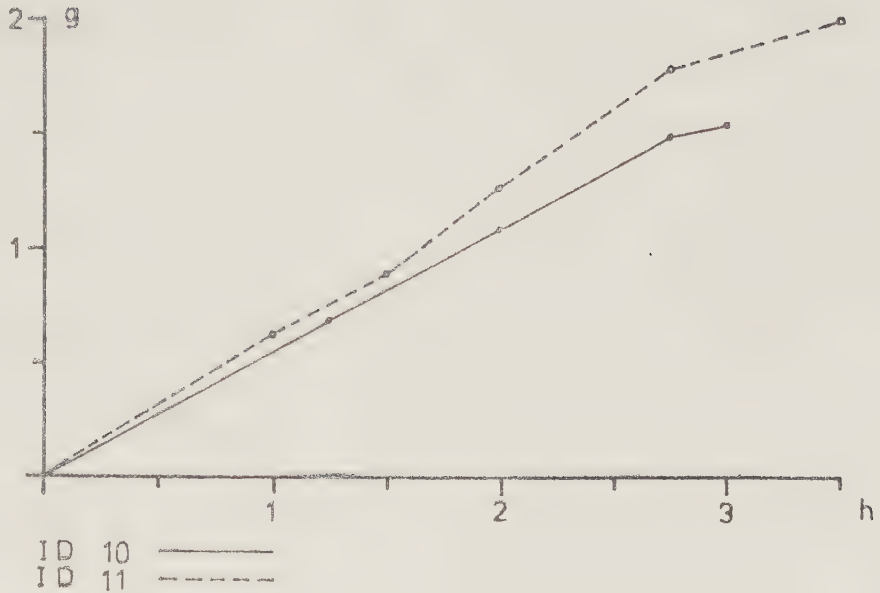

Abb. 1o: Harnstoff-N-Elimination durch die Elomel Salvia(R)- und Peritosteril I(R)-Intestinaldialyse

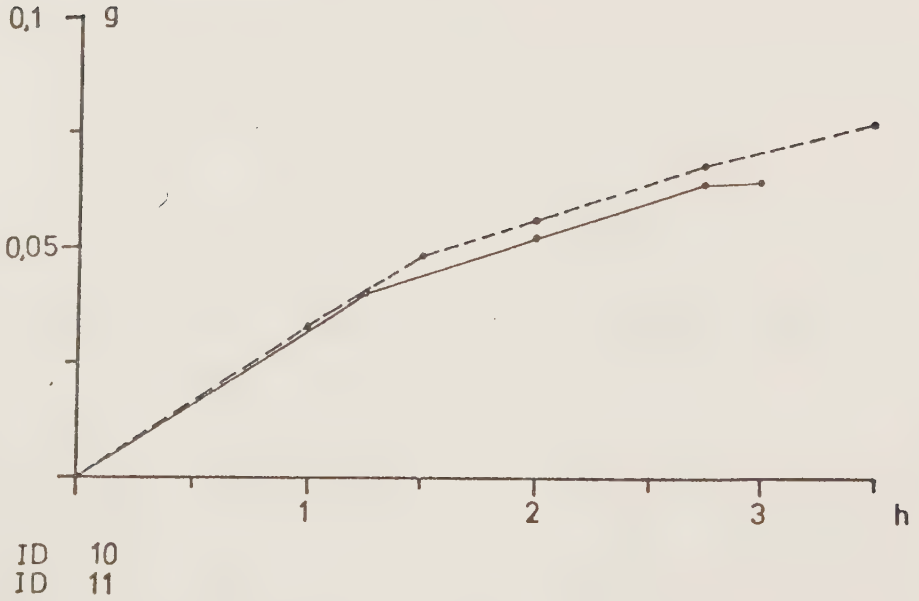

Abb. 11: Kreatinin-Elimination durch die Elomel Salvia(R)- und Peritosteril I(R)-Intestinaldialyse

Tabelle 1

Perfusat-Volumina und Dauer der Intestinaldialysen 1 - 11

	Pat. Nr.	instill. Volumen in l	Dialyse-Dauer	Dialysier-Spüllösung
ID 1	1	1o	1o h 1o'	Cyclamat
ID 2	2	2o	1o h 15'	Cyclamat
ID 3	3	2o	9 h	Cyclamat
ID 4	4	26,6	8 h 3'	Cyclamat
ID 5	3	27	8 h 45'	Cyclamat
ID 6	3	3o	9 h	Cyclamat
ID 7	1	3o	7 h 3o'	Cyclamat
ID 8	5	35,5	9 h	Cyclamat
ID 9	6	5o	11 h 45'	Cyclamat
ID 1o	6	9	3 h	Elomel-Salvia(R)
ID 11	6	11	3 h 3'	Peritosteril I(R)

Tabelle 7

Flüssigkeitsbilanz

Infusionen	ID 1 -	ID 2 -	ID 3 -	ID 4 1 000	ID 5 1 000	ID 6 500	ID 7 -	ID 8 1 500	ID 9 2 000	ID 10 -	ID 11 -
Dialysier-Spüllösung	10 000	20 000	20 000	26 600	27 000	30 000	30 000	35 500	50 000	9 000	11 000
aufgefangenes Dialysat	11 100	20 900	20 700	22 250	28 100	31 600	33 100	36 000	53 000	6 200	9 600
enteroresorbierte Flüssigkeit	1 100	900	700	-	1 100	1 600	3 100	500	3 000	-	-
tetinierte Spül-flüssigkeit	-	-	-	3 270	-	-	-	550	-	2 160	1 160
Urinmenge	-	600	-	-	-	-	-	450	550	640	240
Erbrochen	-	200	-	2 130	300	-	-	-	-	-	-
zusätzl. ausgeschiedene Flüssigkeit	1 100	1 700	700	-	400	1 100	3 100	-	1 550	-	-

Tabelle 3

Gewichtsveränderungen bei 11 Intestinaldialysen

kg	ID 1	ID 2	ID 3	ID 4	ID 5	ID 6	ID 7	ID 8	ID 9	ID 10	ID 11
Gewicht vor der Dialyse	54,6	64,5	60,0	72,7	60,2	59,0	54,0	42,6	54,0	55,0	53,4
Gewicht nach der Dialyse	52,8	62,0	59,0	73,3	59,5	58,0	52,0	41,6	51,0	56,5	53,9
Gewichts-veränderung	- 1,8	- 2,5	- 1,0	+ 0,6	- 0,7	- 1,0	- 2,0	- 1,0	- 3,0	+ 1,5	+ 0,5

Tabelle 4

Serumuntersuchungen vor und nach den Intestinaldialysen

	ID 1		ID 2		ID 3		ID 4		ID 5		ID 6		ID 7		ID 8		ID 9		ID 1o		ID 11	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Protein g/1oo ml	5,9	6,4	5,8	6,2	7,4	7,9	6,8	7,8	7,2	8,4	7,3	7,o	5,7	7,2	5,6	6,4	6,3	6,6	6,2	6,2	6,5	6,6
Harnstoff-N mg/1oo ml	11o	84	156	124	16o	116	89	77	173	119	145	93	64	46	83	59	5o	24	58	47	48	38
Kreatinin mg/1oo ml	17,5	19,5	19,8	>2o	1o,9	13,5	9,4	11,1	14,1	15,8	14,7	16,1	16,o	19,o	6,1	6,8	3,2	3,4	5,o	4,8	4,7	4,4
Natrium mval/l	147	148	135	14o	148	143	142	148	142	145	151	15o	156	148	138	143	135	147	144	149	142	153
Kalium mval/l	6,3	6,7	5,5	4,4	4,9	4,1	4,9	4,o	4,7	3,5	3,9	3,8	5,8	6,5	3,7	4,3	3,9	4,o	4,7	5,o	4,7	4,4
Calcium mval/l	4,6	5,1	3,6	3,8	4,1	4,3	2,9	3,3	T.A.	4,o	3,7	4,o	4,4	5,5	4,6	5,4	3,o	3,8	3,2	3,1	3,1	3,1
Chlorid mval/l	1o7	1o7	97	1oo	115	1o5	112	1o5	1o5	98	1o2	1oo	1o7	1oo	95	1o2	1o3	1o9	1o8	1o7	1o7	111

Tabelle 5

Langzeitkontrollen von SGPT und SGOT bei 11 Intestinaldialysen

	Untersuchungstag		1 Monat später		2 Monate später		3 Monate später		4 Monate später		5 Monate später	
	SGPT	SGOT	SGPT	SGOT	SGPT	SGOT	SGPT	SGOT	SGPT	SGOT	SGPT	SGOT
	mU/ml		mU/ml		mU/ml		mU/ml		mU/ml		mU/ml	
ID 1, 7	4	6	9	4	5	6	7	8	5	7,5	7,5	5
ID 2	12	14	12	12	7	8						
ID 3, 5, 6	6	8	12	13	7	8	4	8	6	5	7,5	1o
ID 8	6	8	3	11								
ID 9, 1o, 11	7	6	8	9	2,5	6	1o	1o	15	15	9	7,5

Tabelle 6

Vollblutuntersuchungen vor und nach den Intestinaldialysen

	ID 1		ID 2		ID 3		ID 4		ID 5		ID 6		ID 7		ID 8		ID 9		ID 1o		ID 11	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Hb g/1oo ml	9,2	9,8	8,3	T.A.	9,9	1o,2	1o,9	1o,9	8,5	8,9	8,9	7,9	11,o	11,8	11,4	1o,5	11,2	11,5	9,3	1o,7	9,7	1o,8
Hkt. %	25	27	23	T.A.	26	32	31	31	24	24	24	22	31	34	31	3o	35	4o	31	36	3o	36

T.A. = technischer Ausfall

Tabelle 7

Harnstoff-N-Elimination durch die Cyclamat-Intestinaldialyse

ID 4

Probeentnahme			Entnahme nach Stunden	Harnstoff-N mg/1oo ml	eliminierte Harnstoff-N-Mengen mg
aus	1	5ooo	2 h 45 '	64	32oo
aus	2	5ooo	4 h 3o '	43	215o
aus	3	5ooo	6 h	34	17oo
aus	4	5ooo	8 h	36	18oo
aus	5	22oo	8 h 3o '	27	594

Tabelle 8

Harnstoff-N-Elimination durch die Cyclamat-Intestinaldialyse

ID 8

Probeentnahme			Entnahme nach Stunden	Harnstoff-N mg/1oo ml	eliminierte Harnstoff-N-Mengen in mg
aus	1	5ooo	1 h 3o'	43	215o
aus	2	5ooo	2 h 3o'	25	125o
aus	3	5ooo	3 h 45'	25	125o
aus	4	5ooo	5 h 15'	15	75o
aus	5	5ooo	6 h 15'	26	13oo
aus	6	5ooo	7 h 45'	22	11oo
aus	7	5ooo	8 h 45'	16	18oo
aus	8	1ooo	9 h	3o	3oo

Tabelle 9

Harnstoff-N-Elimination durch die Cyclamat-Intestinaldialyse

ID 9

Probeentnahme	Entnahme nach Stunden	Harnstoff-N mg/1oo ml	eliminierte Harnstoff-N-Mengen in mg
aus 1 5ooo	1 h 45'	32	16oo
aus 2 5ooo	2 h 3o'	47	235o
aus 3 5ooo	3 h 45'	23	115o
aus 4 5ooo	4 h 45'	17,5	875
aus 5 5ooo	5 h 45'	2o	1ooo
aus 6 5ooo	7 h	24	12oo
aus 7 5ooo	8 h	7	35o
aus 8 5ooo	9 h	17	85o
aus 9 5ooo	1o h	25	125o
aus 1o 5ooo	11 h 15'	16	8oo
aus 11 3ooo	11 h 45'	8	24o

Tabelle 1o

Kreatinin-Elimination durch die Cyclamat-Intestinaldialyse

ID 4

Probeentnahme	Entnahme nach Stunden	Kreatinin mg/1oo ml	eliminierte Kreatinin-Mengen in mg
aus 1 5ooo	2 h 45'	3,3	165
aus 2 5ooo	4 h 3o'	1,o	5o
aus 3 5ooo	5 h	o,9	45
aus 4 5ooo	8 h	o,6	3o
aus 5 22oo	8 h 3o'	o,8	17,6

Tabelle 11

Kreatinin-Elimination durch die Cyclamat-Intestinaldialyse

ID 8

Probeentnahme	Entnahme nach Stunden	Kreatinin mg/1oo ml	eliminierte Kreatinin-Mengen in mg
aus 1 5ooo	1 h 3o'	o,7	35
aus 2 5ooo	2 h 3o'	o,5	25
aus 3 5ooo	3 h 45'	o,6	3o
aus 4 5ooo	5 h 15'	o,6	3o
aus 5 5ooo	6 h 15'	o,6	3o
aus 6 5ooo	7 h 45'	o,7	35
aus 7 5ooo	8 h 45'	o,5	25
aus 8 1ooo	9 h	1,1	11

Tabelle 12

Kreatinin-Elimination durch die Cyclamat-Intestinaldialyse

ID 9

Probeentnahme	Entnahme nach Stunden	Kreatinin mg/1oo ml	eliminierte Kreatinin-Mengen in mg
aus 1 5ooo	1 h 45'	1,8	9o
aus 2 5ooo	2 h 3o'	1,4	7o
aus 3 5ooo	3 h 45'	1,2	6o
aus 4 5ooo	4 h 45'	1,o	5o
aus 5 5ooo	5 h 45'	o,8	4o
aus 6 5ooo	7 h	o,8	4o
aus 7 5ooo	8 h	o,35	17,5
aus 8 5ooo	9 h	o,35	17,5
aus 9 5ooo	1o h	o,5	25
aus 1o 5ooo	11 h 15'	o,7	35
aus 11 3ooo	11 h 45'	o,6	18

Tabelle 13

Harnstoff-N-Elimination durch die Elomel Salvia(R)-Intestinaldialyse

ID 1o

Probeentnahme	Entnahme nach Stunden	Harnstoff-N mg/1oo ml	eliminierte Harnstoff-N Mengen in mg
aus 1 2ooo	1 h 15'	35	7oo
aus 2 2ooo	2 h	2o	4oo
aus 3 2ooo	2 h 45'	2o	4oo
aus 4 2oo	3 h	25	5o

Tabelle 14

Harnstoff-N-Elimination durch die Peritosteril I(R)-Intestinaldialyse

ID 11

Probeentnahme	Entnahme nach Stunden	Harnstoff-N mg/1oo ml	eliminierte Harnstoff-N-Mengen in mg
aus 1 2ooo	1 h	32	64o
aus 2 2ooo	1 h 3o'	13	26o
aus 3 2ooo	2 h	19	38o
aus 4 2ooo	2 h 45'	26	52o
aus 5 16oo	3 h 3o'	13	2o8

Tabelle 15

Kreatinin-Elimination durch die Elomel Salvia(R)-Intestinaldialyse
ID 1o

Probeentnahme	Entnahme nach Stunden	Kreatinin mg/1oo ml	eliminierte Kreatinin-Mengen in mg
aus 1 2ooo	1 h 15'	2,o	4o
aus 2 2ooo	2 h	o,6	12
aus 3 2ooo	2 h 45'	o,6	12
aus 4 2oo	3 h	o,4	o,8

Tabelle 16

Kreatinin-Elimination durch die Peritosteril I(R)-Intestinaldialyse

ID 11

Probeentnahme	Entnahme nach Stunden	Kreatinin mg/1oo ml	eliminierte Kreatinin-Mengen in mg
aus 1 2ooo	1 h	1,6	32
aus 2 2ooo	1 h 3o'	o,8	16
aus 3 2ooo	2 h	o,4	8
aus 4 2ooo	2 h 45'	o,6	12
aus 5 16oo	3 h 3o'	o,6	9,6

Tabelle 17

Dialysancen bei 5 Intestinaldialysen

Parameter für die Dialysance-Berechnung von Kreatinin $D = \frac{uU}{A - U}$

	u Dialysierlösungs-durchfluß in ml/min.	U Konzentration in der Dialysier- mg/1oo ml	A Serumanfangs-konzentration mg/1oo ml	D Dialysance ml/min.
ID 4	43,5	1,3	9,4	7,o
ID 8	66,5	o,66	6,1	8,1
ID 9	75,2	o,68	3,2	2o,3
ID 1o	34,1	o,9	5,o	7,5
ID 11	45,7	o,8	4,7	9,4

9. LITERATUR

(1) ABEL, J.J., ROWNTREE, L.G. and TURNER, B.B.
On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis
J.Pharmacol. 5 (1913/14) 275

(2) ALWALL, N.
On the artificial kidney: 1. Apparatus for dialysis of the blood in vivo
Acta med.scand. 128 (1947) 317

(3) ANDERSEN, K.L.G.
Die Verteilung des Harnstoffs im Organismus.
Biochem.Zschr. 116 (1921) 266

(4) AUDRIETH, L.F. and SVEDA
Preparation and Properties of some N-substituted sulfamic acids
J.Organ.chem. 9 (1944) 89

(5) BALDINI, M., LAMPERI, S.E., RICCI, F.
La perfusione dello stomaco nel trattamento dell'uremia cronica
Minerva Media 44 (1950) 422

(6) BECK, K.M.
Properties of the synthetic sweetening agent cyclamate
Food Technologie 11 (1957) 156

(7) BERLYNE, G.M., LEE, A.H., RALSTON, A.J., WOOLCOCK, J.A.
Pulmonary complications of peritoneal dialysis
Lancet 2 (966) 75

(8) BOEN, S.T.
Peritoneal dialysis in clinical medicine
Springfield Ch.C. Thomas 1964

(9) BRESCIA, M.J., CIMINO, J.E., APPEL, K., HURWICH, B.J.
Chronic haemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula
New Engl.J.Med. 275 (1966) 1o89

(1o) CIMINO, J.E.
Diskussionsbemerkung zu
The winged an line shunt
Oswaldo RAMIREZ,
Charles SWARTZ,
Gaddo ONESTI,
Lionel MAILLOUX and
Albert U. BREST
Trans.amer.Soc.art.int.Org. 12 (1966) 227

(11) COHEN, J.B.
Über die Verteilung des Harnstoffs im menschlichen Blut und in menschlichen Sekreten
Biochem.Zschr. 139 (1923) 516

(12) DERSE, P.H. and DAUN, R.J.
A gas-liquid chromatographie method for the determination of cyclohexylamine sulfamate salts in animal excreta
J.Ass.off.analyt.Chem. 49 (1966) 1o9o

(13) FIESCHI, A. and BALDINI, M.
Treatment of uraemia by intestinal perfusion
Min.Med. 2 (1948) 376

(14) FITZHUGH, O.G., NELSON, A.A. and FRAWLEY, J.P.
A comparison of the chronic toxicities of synthetic sweetening agents
J.Amer.pharm.Ass. 4o (1951) 583

(15) FRANK, A.M., SELIGMAN, A.M. and FINE, J.
Treatment of uremia after acute renal failure by peritoneal irrigation
J.Amer.med.Ass. 13o (1946) 7o3

(16) FRANK, H.A., SELIGMAN, A.M., FINE, J.
Further experiences with peritoneal irrigation for acute renal failure
Ann.Surg. 128 (1948) 561

(17) FREY, J., FISCHER, R.
Die Behandlung der akuten Uraemie mit der intestinalen Perfusion nach Hamburger
Dtsch.med.Wschr. 81 (1956) 1671

(18) FRITZER, W., JAHN, O. PINGGERA, W.
Die Therapie der chronischen Uraemie
Wien.Klin.Wschr. 79 (1967) 432

(19) GANTER, G.
Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blut durch Dialyse
Münch.med.Wschr. 7o (1923) 1478

(2o) GÖTTINGER, E., HAGMÜLLER, K., HELLAUER, H., VINAZZER, H.
Über die Wirksamkeit des Süßstoffes Zyclamat auf Leberparenchym, korrespondierende Fermente und Gerinnungsfaktoren des Blutes
Wien.Klin.Wschr. 17 (1968) 328

(21) GOUDSMITH, A.
Forced intestinal drainage as a method of elimination of urea
Amer.J.Physiol. 133 (1941) 297

(22) GROLLMANN, A., TURNER, L.B., Mc LEAN, J.A.
Intermittent peritoneal lavage in nephrectomized dogs and its application to the human beeing
Arch.int.Med. 87 (1951) 379

(23) HAMBURGER, J., MATHÉ, G. et CROSNIER, J.
Les états de déshydratation et d'hyperhydratation déterminés chez l'homme par perfusion intestinale
Sem.Hôp. Paris 75 (195o) 3917

(24) HENNEMANN, H.H.
Persönliche Mitteilung

(25) HENNEMANN, H.H., VOGEL, G.
Die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz mit einer neuartigen Modifikation der intestinalen Dialyse
Klin.Wschr. 48 (197o) 819

(26) HESSEL, G., PEKELIS, E., MELTZER, H.
Untersuchung über die Ausscheidung harnfähiger Stoffe in den Magen-Darm-Kanal bei nephrektomierten Hunden
Zschr.ges.exper.Med. 91 (1933) 267

(27) JUTZLER, G.A., SCHRÖDER, F., KRAMER, H.J., TRAUT, G. und BONATZ, K.G.

Komplikationen und Gefahren der Peritonealdialyse

in

Peritonealdialyse Voraussetzung, Indikation und Technik

herausgegeben von F. SCHELER

Urban & Schwarzenberg, München, Berlin 1967

(28) JUTZLER, G.A. und TRAUT, G.

Lebensverlängerung bei irreversibler terminaler Niereninsuffizienz durch Dialysebehandlung

Wiederbelebung, Organersatz, Intensivmedizin 6 (1969) 77

(29) JUTZLER, G.A., WILLEIT, A.I. und FARK, M.M.

Indikationen und Ergebnisse der Dialysebehandlung

Pädiatr.prax. 6 (1967) 43

(3o) KELLEY, R.A. and HILL, L.D. III

Acute renal insufficiency and the role of potassium with treatment by intestinal lavage

J.Urol. 66 (1951) 645

(31) KESSEL, BAETHKE, R., BENNHOLD, I., FERNANDEZ, J.C., MOLNIA, L. und SCHOLZ, A.

Einführung in die Peritonealdialyse

Mels.Med.Mitt. 41, Suppl. I, (1967)

(32) KOJIAMA, S., ICHIBAGASE, H. and IGUCHI, S.

Studies on synthetic sweetening Agents. Absorption and excretion of Sodium Cyclamate

Chem.Pharm.Bull. 14 (1966) 959

(33) KOLFF, W.J.
New ways of Treating Uraemia
London J. + A. Churchill Ltd. 1947

(34) KOLFF, W., BERK, H.T.J.
Artificial kidney. Dialyzer with great area
Geneesk. Tids. 5 (1943) 21

(35) KOPP, H.
Nil nocere! Harnblasenverletzung während der Peritonealdialyse
Münch.med.Wschr. 1o8 (1966) 1376

(36) LANDSBERG, M. und SZENKIER, D.
Beitrag zur experimentellen Uraemie
Z.Urol. 24 (193o) 95

(37) LEAHY, J.S., WAKEFIELD, M. and TAYLOR, T.
Urinary excretion of Cyclohexylamine Following Gral Administration of Sodium Cyclmate to Man
Food Cosmet.Toxic. 5 (1967) 447

(38) LUCKE, H. und TAAKS, G.
Die Stickstoffausscheidung in der Galle unter normalen und krankhaften Bedingungen
Z.exper.Med. 79 (1931) 234

(39) MAKER, J.F., FREEMAN, R.B., SCHREIMER, G.E.
Hazards and complications of dialysis
New Engl.J.Med. 273 (1965) 37o

(4o) MARR, T.A., BURNELL, J.M.and SCRIBNER, B.H.
Gastrodialysis in the treatment of acute renal failure
J.Clin.Invest. 39 (196o) 653

(41) MARTINI, G.A.
Uraemie-Behandlung durch Dünndarmspülung
Dtsch.med.Wschr. 77 (1952) 1595

(42) MAXWELL, M.H., ROCKNEY, R.E. and KLEENMANN, Ch.R.
Peritoneal dialysis I. Technique and Application
J.Amer.med.Ass. 17o (1959) 917

(43) MILLER, J.P., CRAWFORD, L.E.M., SONDERS, R.C. and CARDINAL, E.V.
Distribution and excretion of 14-C-cyclamate sodium in animals
Biochem.Biophys.Res.Commun. 25 (1966) 153

(44) MORHARDT, P.E.
Suppléance du rein par perfusion intestinale et syndromes d'hyper- et d'hypotonie osmotique
La Presse Médicale 59 (1951) 445

(45) OWEN, J.A., IGGO, B., SCANDRETT, F.J. and STEWARD, C.P.
Determination of creatinine in plasma or serum, and in urine; a critical examination
Biochem.J. 58 (1954) 426

(46) RATNER, N.A., DUNAJEVSKY, L.J., GLESER, G.A., SPIVAK, G.L. und JASCHGUR, F.M.
Peritoneal- und Darmdialyse bei chronischer Niereninsuffizienz
Z.Urol. 58 (1965) 125

(47) ROGERS, J.W., SELLERS, E.A., GORNALL, A.G.
Intestinal perfusion in the treatment of uremia
Science 1o6 (1947) 1o8

(48) RIBOT, S., JACOBS, M.G., FRANKEL, H.J. and BERNSTEIN, A.
Complication of peritoneal dialysis
Amer.J.med.Scie. 252 (1966) 5o5

(49) RICHARDS, R.K., TAYLOR, J.D., O'BRIEN, J.L. and DUESCHER, H.O.
Studies on Cyclamate Sodium (Sucaryl Sodium), a New Noncaloric sweetening Agent
J.amer.pharm.Ass. 1 (1951) 1

(5o) RICHET, G.
Sur certaine procédes d'épuration extra-rénal perfusion intestinal et exanguine transfusion
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 58 (1952) 161

(51) SALISBURG, P.T.
Intestine substitutes for kidney
Mod.Med. 8 (1963) 7

(52) SCHERK, G.
Über die Schlackenausscheidung des Nephrotikers durch den Verdauungstraktus.
Klin.Wschr. 51 (1927) 2432

(53) SCHIRMEISTER, J., WILLMANN, H., KIEFER, H.
Endogenes Kreatinin im Serum und Harn
Klin.Wschr. 41 (1963) 878

(54) SCHLOERB, P.R.
Enterodialysis: An approach to the problem of renal substitution
S. Forum 7 (1956) 58

(55) SCHLOERB, P.R.
Gastrodialysis with a semipermeable membran bag
Clin.Res.Proc. 5 (1957) 196

(56) SCHLOERB, P.R.
Peritonealdialysis and new methods of intestinal perfusion in renal failure
Arch.int.Med. 1o2 (1958) 914

(57) SCHLOERB, P.R.
The management of uremia by perfusion of an isolated jejunal segment: with observation of the dynamies of water and electrolyte exchange in the human jejunum
J.clin.Invest. 37 (1958) 1818

(58) SCHMÄHL, D.
Diskussionsbemerkung auf dem Symposium über kalorienarme und kalorienfreie Lebensmittel, München 23. und 24.1o.1969
zit.nach Selecta 45 (1969) 3595

(59) SCHÖNBERGER, J.A., RIX, D.M., SAKAMONTO, A., TAYLOR, J.D. and KARK, R.M.
Metabolic effects toxicity and excretion of Calcium-N-Cyclohexylsulfamat (Sucaryl) in man
Amer.J.med.Sci. 225 (1953) 551

(6o) SPARKS, R.M., SALEMME, R.M., MEIER, P.M., LITT, M.H., LINDAN, O.
Removal of waste metabolites in uremia by microcapsulated reactants
Trans.amer.Soc.Art.int.Org. 15 (1969) 353

(61) STEINITZ, H.
Über vikariierende Stickstoffausscheidung in den Magen bei Niereninsuffizienz
Klin.Wschr. 2o (1927) 949

(62) STEINITZ, H.
Zur Frage der Stickstoffexkretion in den Magen und das Duodenum
Klin.Wschr. 27 (1928) 1267

(63) TAYLOR, J.D., RICHARDS, R.K. and DAVIN, J.C.
Excretion and distribution of radioactive S^{35}-Cyclamate Sodium (Sucaryl Sodium) in animals
Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 78 (1951) 33o

(64) TEUBNER, E.
Die Magendialyse
Zbl. Chir. 93 (1968) 697

(65) THALHIMER, W.
Experimental exchange transfusion for reducing azotemia. Use for artificial kidney for this purposes
Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 37 (1937) 641

(66) TRAUT, G.
Klinische Dialyseverfahren und ihre Grundlagen
Saarl.Ärztebl. 1o (1969) 573

(67) VERMOOTEN, V., HARE, D.M.
Use of continuous gastric, lavage in the treatment of uremia
J.Urol. 59 (1948) 9o7

(68) VOGEL, G. und STOECKERT, I.
Flüssigkeits- und Substanzbewegungen durch die Mukosa verschiedener Abschnitte des Darmes von Ratten bei Angebot isotoner und hypertoner Lösungen von Natrium-Cyclohexansulfamat - einem Na-Salz geringer Penetrabilität
Pflüger Arch.ges.Physiol. 3o1 (1968) 76

(69) VOGEL, G. und STOECKERT, I.
Über funktionelle Unterschiede zwischen Dünn- und Dickdarm - dargestellt an den verschiedenen Reaktionen der Darmschleimhaut bei Angebot von Lösungen nicht penetrabler Solute und steigender Osmolarität
Pflüger Arch.ges.Physiol. 3o3 (1968) 262

(7o) VOGEL, G.
Theoretische Grundlagen und tierexperimentelle Basisuntersuchungen zur Frage einer intestinalen Dialyse
3.Symposion in Innsbruck 27.2.-1.3.1969 über Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz

(71) VOGEL, G., HENNEMANN, H.H. und MEYERING, E.
Intestinale Dialyse mit Na-Cyclamat – ein neuees Verfahren zur Behandlung der chronischen Uraemie
Arzneim.Forsch. 2o (197o) 1741

(72) WEGNER, G.
Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotomie
Arch.klin.Chir. 2o (1877) 51

(73) WETZELS, E.
Haemodialyse und Peritonealdialyse
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969

(74) WIEGAND, R.G.
Diskussionbemerkungen auf dem Symposion über kalorienarme und kalorienfreie Lebensmittel
München 23. und 24.1o.1969
zit. nach Selecta 45 (1969) 3595

(75) WILSON, T.H.
Intestinale absorption
Philadelphia and London
W.B. Saunders Co. 1962

(76) WOLF, A.V., REMP, D.G., KILEY, J.E. and CARRIE, E.D.
Artificial kidney function
Kinetics of haemodialysis
J.clin.Invest. 3o (1951) 1o62

(77) ZÖLLNER, N., SCHNELLE, K.
Klinische Untersuchungen zur Frage der Toxizität langzeitiger Gabe von Cyclamat bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen
Arzneimittelforsch. 17 (1967) 1568

Christel Blum

Lebenslauf

Am 15. 11. 1938 wurde ich als dritte Tochter des Kaufmanns Heinrich Blum und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Meier, geboren. Zunächst besuchte ich die Volksschule in Pirmasens, später trat ich in das Neusprachliche Gymnasium ein, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte. Die fünf vorklinischen Semester absolvierte ich in Heidelberg, wo ich 196o die ärztliche Vorprüfung bestand. Den klinischen Teil meines Studiums belegte ich in Homburg/Saar. Das Staatsexamen habe ich 1963 bestanden. Während meiner Medizinalassistentenzeit vom 1. 1. 1964 war ich vier Monate an der Universitäts-Frauenklinik Homburg, zwei Monate an der Universitäts-Kinderklinik Homburg und fünf Monate an der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Zweibrücken tätig. Vom 1. 11. 1964 bis Ende September 1968 arbeitete ich auf der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Kusel, wo ich zunächst den Rest meiner Medizinalassistentenzeit ableistete und dann als Stationsärztin tätig war.
Die Bestallung als Arzt wurde mir am 23. 12. 1965 erteilt. Seit dem 1. 1o. 1968 bin ich an der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Homburg/Saar beschäftigt.

Intermittierend war ich im Rahmen unseres Rotations-programmes vom 1. 2. 197o bis 3o. 9. 197o im Strahleninstitut tätig. Seither arbeite ich wieder an der Abteilung für Dialyse und Nephrologie der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Homburg/Saar.

Die Anerkennung als Facharzt für innere Krankheiten erhielt ich am 21. 1. 1972.

Wolfgang Stöcker

Lebenslauf

Am 11. Oktober 1943 wurde ich als einziger Sohn des Versicherungskaufmannes Walter Stöcker und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Bohnen, in Heiligenstadt im Eichsfeld geboren.

195o wurde ich in die Katholische Volksschule Marktfeldstraße in Möchengladbach eingeschult. Von 1954 bis 1964 war ich Schüler des Stiftischen Humanistischen Gymnasiums in Mönchengladbach.

Am 25. Februar 1964 bestand ich am gleichen Gymnasium die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken.

Vom 1. Oktober 1964 bis zum 3o. September 1965 leistete ich als Offiziersanwärter den 12-monatigen Pflichtdienst bei der Bundeswehr ab.

Zum Wintersemester 1965 nahm ich das Studium der Medizin in Saarbrücken wieder auf.

Am 27. Oktober 1966 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 4. Oktober 1968 beendete ich das Physikum mit Erfolg an den Universitätskliniken Homburg.

Nach 6 klinischen Semestern habe ich am 3. Dezember 1971 das Staatsexamen bestanden.

Meine Medizinalassistentenzeit habe ich im St. Hedwigs-Krankenhaus Illingen abgeleistet. Davon entfielen 6 Monate auf die internistische und 6 Monate auf die chirurgische Ausbildung.

Die Voraussetzungen für die Approbation als Arzt waren zum 15. Januar 1973 erfüllt.

Seither bin ich an der Chirurgischen Abteilung des St. Hedwig-Krankenhauses Illingen als Assistenzarzt tätig.

Herrn Professor Dr.med. G.A. Jutzler möchten wir für die Überlassung des Themas dieser Arbeit recht herzlich danken sowie dafür, daß er uns jederzeit in großzügiger Weise mit Rat und Tat zur Seite stand.

Unser weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr.rer. nat. H.E. Keller für seine Anregungen und bereitwillige Unterstützung.